

EMA/843782/2018  
EMA/H/C/003954

## Orkambi (*lumacaftor/ivacaftor*)

Aperçu d'Orkambi et pourquoi il est autorisé dans l'UE

### Qu'est-ce qu'Orkambi et dans quel cas est-il utilisé?

Orkambi est un médicament utilisé dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de deux ans et plus. La mucoviscidose est une maladie héréditaire qui a des effets graves sur les poumons et le système digestif. Elle touche les cellules qui produisent le mucus et les sucs digestifs. Chez les patients souffrant de mucoviscidose, ces sécrétions deviennent alors épaisses et provoquent des blocages. L'accumulation de sécrétions épaisses et gluantes dans les poumons provoque une inflammation et une infection à long terme. Dans l'intestin, le blocage des conduits pancréatiques ralentit la digestion des aliments, provoquant une croissance insuffisante.

Orkambi est utilisé chez les patients présentant une mutation (changement) génétique appelée la mutation *F508del*. Cette mutation affecte le gène d'une protéine appelée régulateur de la conductance transmembranaire de la mucoviscidose (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, CFTR), qui est impliquée dans la régulation de la production du mucus et des sucs digestifs. Orkambi est utilisé chez les patients ayant reçu la mutation des deux parents.

Orkambi contient les principes actifs lumacaftor et ivacaftor.

### Comment Orkambi est-il utilisé?

Orkambi ne peut être prescrit que par un médecin expérimenté en matière de prise en charge de la mucoviscidose. Il ne doit être prescrit qu'à des patients pour lesquels il a été confirmé qu'ils sont porteurs de la mutation *F508del* sur les deux copies du gène *CFTR*.

Orkambi est disponible sous la forme de comprimés et de granulés. La dose recommandée dépend de l'âge et du poids du patient. Les comprimés ou granulés sont pris toutes les 12 heures avec des aliments contenant des matières grasses.

Pour plus d'informations sur les conditions d'utilisation d'Orkambi, voir la notice ou contacter votre médecin ou pharmacien.



## Comment Orkambi agit-il?

La mucoviscidose est due à une mutation dans le gène CFTR. Ce gène produit la protéine CFTR, qui est impliquée dans la régulation de la production du mucus et des sucs digestifs. Ces mutations réduisent la quantité de protéines CFTR à la surface des cellules ou affectent le fonctionnement de cette protéine.

La première des substances actives d'Orkambi, le lumacaftor, augmente la quantité de protéines CFTR sur les cellules et l'autre, l'ivacaftor, augmente l'activité de la protéine CFTR défectueuse. Ces actions rendent le mucus et les sucs digestifs moins épais.

## Quels sont les bénéfices d'Orkambi démontrés au cours des études?

Orkambi a permis d'améliorer la fonction pulmonaire dans deux études principales portant sur 1 108 patients souffrant de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, ainsi que dans une étude menée auprès de 204 enfants âgés de 6 à 11 ans. Tous les patients étaient porteurs de la mutation *F508del* sur le gène CFTR. Au cours des études, Orkambi a été comparé à un placebo (traitement factice). L'un et l'autre ont été ajoutés au traitement habituel des patients.

Dans les deux études menées sur des patients âgés de 12 ans et plus, le principal critère d'évaluation de l'efficacité était basé sur l'amélioration du VEMS<sub>1</sub> prédit des patients, qui représente une mesure d'efficacité de la fonction pulmonaire. Les résultats de la première étude ont montré qu'après 24 semaines de traitement, les patients ayant pris Orkambi présentaient une amélioration moyenne du VEMS<sub>1</sub> de 2,41 points de pourcentage de plus que ceux sous placebo; cette amélioration était de 2,65 points de pourcentage dans la seconde étude. Le traitement par Orkambi a également permis de réduire le nombre d'exacerbations (poussées) nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie. Le nombre global d'exacerbations a été réduit de 39 % par rapport au groupe placebo.

Dans l'étude menée sur des enfants âgés de 6 à 11 ans, le principal critère d'évaluation de l'efficacité était une diminution de l'indice de clairance pulmonaire (LCI<sub>2,5</sub>) qui indique une amélioration de la ventilation pulmonaire. Après 24 semaines de traitement, le LCI<sub>2,5</sub> a diminué de 1,01 chez les patients traités par Orkambi et il a augmenté de 0,08 chez les patients sous placebo.

Une autre étude a été réalisée sur 60 enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de mucoviscidose, porteurs de la mutation *F508del* du gène *CFTR*. Tous les enfants ont été traités par Orkambi. Une amélioration de l'activité de la protéine CFTR a pu être observée, mesurée par une diminution de la quantité de chlorure dans la transpiration après 24 semaines de traitement. Les patients atteints de mucoviscidose présentent des niveaux élevés de chlorure dans la transpiration, dus au fait que la CFTR ne fonctionne pas correctement. L'arrêt du traitement par Orkambi a entraîné une nouvelle augmentation des taux de chlorure. La croissance des enfants (mesurée en termes d'indice de masse corporelle, de poids et de taille) s'est également améliorée.

## Quels sont les risques associés à l'utilisation d'Orkambi?

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Orkambi (pouvant toucher plus d'une personne sur 10) sont la dyspnée (essoufflement), les diarrhées et les nausées (sensation de malaise). Les effets indésirables graves incluent des troubles hépatiques tels qu'une élévation des taux des enzymes hépatiques, l'hépatite cholestatique (accumulation de bile menant à l'inflammation du foie) et l'encéphalopathie hépatique (une maladie cérébrale provoquée par des troubles hépatiques). Au total, ces effets indésirables graves sont survenus chez plus d'une personne sur 200 au cours des études cliniques.

Pour une description complète des effets indésirables et des restrictions associés à Orkambi, voir la notice.

## Pourquoi Orkambi est-il autorisé dans l'UE?

Il a été démontré qu'Orkambi améliore la fonction et la ventilation pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de six ans et plus. Les effets d'Orkambi chez les enfants âgés de 2 à 5 ans ont été considérés comme similaires à ceux des enfants plus âgés et une étude à long terme sera menée pour le confirmer.

Les effets bénéfiques d'Orkambi étaient plus faibles qu'attendu pour un médicament traitant le mécanisme de la maladie plutôt que ses symptômes. Toutefois, la mucoviscidose causée par une mutation du gène *F508del* étant particulièrement grave, les effets observés ont été jugés cliniquement significatifs pour les patients n'ayant pas d'autres solutions. Les effets indésirables d'Orkambi touchaient principalement l'intestin et la respiration et étaient généralement considérés comme étant d'intensité légère à modérée et pouvant être gérés.

L'Agence européenne des médicaments a estimé que les bénéfices d'Orkambi sont supérieurs à ses risques et a recommandé que l'utilisation de ce médicament au sein de l'UE soit approuvée.

## Quelles sont les mesures prises pour assurer l'utilisation sûre et efficace d'Orkambi?

La société qui commercialise Orkambi est tenue de mener une étude d'une durée de cinq ans sur les patients atteints de mucoviscidose afin d'évaluer les effets du médicament sur le long terme. Une autre étude à long terme chez des enfants âgés de 2 à 5 ans atteints de mucoviscidose est également nécessaire pour comparer ceux qui présentent la mutation *F508del* dans le gène *CFTR* et sont traités par Orkambi avec ceux qui n'ont pas été traités par Orkambi. Cette étude vise à évaluer la progression de la maladie au sein des deux groupes d'enfants.

Les recommandations et les précautions à observer par les professionnels de santé et les patients pour assurer l'utilisation sûre et efficace d'Orkambi ont également été incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice.

Comme pour tous les médicaments, les données sur l'utilisation d'Orkambi sont surveillées en permanence. Les effets secondaires rapportés avec Orkambi sont soigneusement évalués et toutes les mesures nécessaires sont prises pour protéger les patients.

## Autres informations relatives à Orkambi:

Orkambi a reçu une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne, le 19 novembre 2015.

De plus amples informations sur Orkambi sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/Orkambi](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/Orkambi).

Dernière mise à jour du présent aperçu: 12-2018.