# Décembre 2015

# Foire aux questions

# Une combinaison de molécules (lumacaftor/ivacaftor) pour des patients atteints de mucoviscidose porteurs de deux copies de la mutation F508del

# *Cette FAQ n’est pas exhaustive et pourra évoluer dans les semaines à venir.*

# *N’hésitez pas à contacter l’association pour poser vos questions.*

# Qu’est-ce qu’une combinaison thérapeutique ?

Une combinaison thérapeutique est un traitement qui utilise l’association de plusieurs molécules (principes actifs des médicaments) dans un objectif d’amélioration de la santé des malades. La combinaison de l’ivacaftor et du lumacaftor a été testée, via deux essais cliniques de phase 3, chez les patients âgés de 12 ans et plus, porteurs de la mutation F508del du gène CFTR à l’état homozygote, dans le but d’améliorer, en particulier, leur fonction respiratoire. Le laboratoire Vertex Pharmaceuticals a communiqué en juin 2014 les premiers résultats de ces deux essais.

# Que signifie être homozygote/hétérozygote pour un gène ?

# Chaque [gène](http://fr.wikipedia.org/wiki/G%C3%A8ne) existe en deux exemplaires ou copies : l'une héritée du père, et l'autre de la mère. Si les deux copies sont identiques, on dit qu’on est homozygote pour ce gène ; si elles sont différentes, on est hétérozygote pour ce gène. Dans le cas de la mucoviscidose, les deux copies du gène CFTR sont mutées. Si les deux copies présentent la même mutation, par exemple F508del, on dit que la personne est « homozygote F508del » pour CFTR. Si les deux copies sont différentes (F508del + une autre mutation), la personne est « hétérozygote F508del », pour CFTR.

# Qu’est-ce que l’ivacaftor ?

Ivacaftor est une molécule qui a prouvé son efficacité en tant qu’activateur (ou « potentiateur ») de la protéine CFTR mutée. C’est-à-dire qu’il permet à cette protéine, qui sert de canal-chlore, de mieux fonctionner chez les personnes malades ayant une mutation « gating[[1]](#footnote-1) » (mutation de classe III). L’ivacaftor permet d’améliorer la fonction de la protéine CFTR anormale présente à la surface des cellules. L’efficacité d’ivacaftor dépend de la présence de la protéine CFTR mutée à la surface des cellules. Pour cette raison, il ne peut pas être efficace s’il est administré seul chez les malades qui présentent des mutations impliquant des défauts de fabrication ou de transport de la protéine à la membrane (mutations classe I ou II). L’ivacaftor est disponible depuis 2012 pour les malades porteurs de la mutation G551D, sous le nom de marque Kalydeco**®** et a obtenu une première extension d’AMM (autorisation de mise sur le marché) aux Etats-Unis (en 2014) et en Europe (2015) pour 8 autres mutations « gating »[[2]](#footnote-2). En novembre 2015, deux autres extensions ont vu le jour, l’une pour les patients de 2 à 5 ans porteurs d’une mutation « gating » et l’autre pour les patients de plus de 18 ans porteurs d’une mutation R117H.

# Qu’est-ce que le lumacaftor ?

Lumacaftor est un « correcteur » de la protéine CFTR mutée. Dans le cas d’une mutation entrainant un défaut de fabrication de la protéine CFTR, lumacaftor corrige ce défaut et permet à la protéine d’atteindre la surface de la cellule. A la différence d’ivacaftor, lumacaftor n’a pas d’impact direct sur le fonctionnement de la protéine à la membrane cellulaire.

# Pourquoi associer ces deux molécules?

L’intérêt de la combinaison d’ivacaftor et de lumacaftor réside dans le fait que ces deux molécules agissent en deux étapes : lumacaftor permet à CFTR d’atteindre la membrane cellulaire et ivacaftor permet à la protéine de jouer son rôle de canal au niveau de la membrane cellulaire. Ce mécanisme en deux étapes est essentiel pour une efficacité dans un contexte où les conséquences de la mutation CFTR portent à la fois sur la quantité et la qualité de la protéine, comme c’est le cas pour les patients homozygotes F508del.

# À qui est destinée cette combinaison thérapeutique ?

# Les résultats sur cette combinaison de 2 molécules sont issus d’essais cliniques chez des patients homozygotes F508del âgés de 12 ans et plus. Ils ne sont donc valables que pour cette population spécifique. En raison des interactions médicamenteuses, ce traitement n’est pas recommandé pour certains patients, notamment pour les personnes transplantées qui sont sous immunosuppresseurs.

# En effet, l’utilisation concomitante de médicaments qui utilisent les mêmes voies de métabolisme entraine une « compétition ». Ainsi, l’élimination d’un médicament peut être :

# ralentie et être à l’origine d’une toxicité par surdosage

# accélérée et donner lieu à une sous-exposition au principe actif (sous-dosage)

# D’autres recherches sont nécessaires pour la mise au point de traitements efficaces tout en minimisant les interactions médicamenteuses potentielles.

# La liste des contre-indications liées à ce traitement est disponible dans [le résumé des caractéristiques du produit](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/LUMACAFTOR-IVACAFTOR-VERTEX-200-mg-125-mg-comprime-pellicule) (notice) lors de sa mise à disposition.

# Combien de personnes pourront-t-elles bénéficier de ces médicaments en France ?

Selon les données du Registre français de la mucoviscidose, on compte près de 2 000 patients homozygotes F508del âgés de 12 ans et plus en France, parmi lesquels on estime à environ 1 500 le nombre des patients potentiellement concernés par ce traitement.

# Comment se sont déroulés les deux essais cliniques de phase 3 ?

Les essais de phase 3 (TRAFFIC et TRANSPORT) portant sur la combinaison d’ivacaftor et de lumacaftor se sont achevés début 2014. Ils ont concerné plus de 1 000 patients de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del en Amérique du Nord, en Europe et en Australie. En France, 75 patients dans 12 CRCM ont été inclus dans ces essais. Durant 24 semaines, les patients recevaient ivacaftor (250 mg, 2 fois par jour) et lumacaftor (600 mg ou 400 mg, 2 fois par jour) ou du placebo[[3]](#footnote-3).

# Que montrent ces résultats?

Les résultats disponibles aujourd’hui font état d’une amélioration modeste mais significative de la fonction respiratoire par la mesure du volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) dans tous les groupes de malades ayant reçu un traitement par rapport aux groupes ayant reçu un placebo. Un gain de 2,6 à 4 points de pourcentage du VEMS, en moyenne, a été mesuré chez les malades traités, à la fin de l’essai clinique, par rapport aux groupes placebo. Un effet bénéfique a également été montré sur d’autres indicateurs mesurés (prise de poids, diminution significative du nombre d’exacerbations). À la suite des 24 semaines de participation à l’essai clinique, les patients qui le souhaitaient pouvaient poursuivre le traitement (ou le commencer, s’ils étaient sous placebo). Ainsi, des données sur un plus long terme sont désormais disponibles. À 48 semaines, les effets se maintiennent : gain de quelques points de VEMS, diminution significative des exacerbations (et des cures d’antibiotiques en IV) et amélioration de la qualité de vie.

# Peut-on comparer ces résultats à ceux obtenus pour le Kalydeco® utilisé seul chez les malades porteurs de la mutation « gating » G551D ?

On ne peut pas directement comparer les données obtenues pour le Kalydeco® utilisé seul chez les malades porteurs de la mutation « gating » G551D avec celles des deux essais cliniques de la combinaison lumacaftor/ ivacaftor (Orkambi®) chez les patients homozygotes F508del. En effet, les profils de patients concernés sont très différents, notamment en termes de mutations et de sévérité de la maladie. (Voir aussi question n° 5).

# Quand le traitement sera-t-il disponible en France ?

L’autorisation de mise sur le marché (AMM) d’Orkambi® en Europe a été obtenue le 20 novembre 2015. Les démarches administratives pour le taux de remboursement par la sécurité sociale sont en cours.

En attendant, et afin que le traitement soit plus rapidement accessible aux patients, un dispositif d’Autorisation Temporaire d’Utilisation de cohorte (ATUc) pour la combinaison lumacaftor/ivacaftor (200 mg/125 mg) a été mis en place et le médicament peut être prescrit et délivré aux patients dans les CRCM depuis le 17 décembre dernier.

# Qu’est qu’une Autorisation Temporaire d’Utilisation de cohorte (ATUc) ?

L'ATU dite « de cohorte » concerne des médicaments dont l’efficacité et la sécurité d’emploi sont fortement présumées et destinées à un groupe ou sous-groupe de malades, traités et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

# Qu’est-ce qu’un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) ?

Établi par l’Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) en concertation avec Vertex Pharmaceuticals, le [protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/LUMACAFTOR-IVACAFTOR-VERTEX-200-mg-125-mg-comprime-pellicule) permet le suivi et la surveillance des patients traités.

# Qui peut bénéficier du traitement via l’ATUc et comment obtient-on le traitement?

Les patients concernés par l’ATUc sont les patients âgés de 12 ans ou plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et qui ne présentent pas de contre-indication.

L’ATU pour la combinaison lumacaftor/ivacaftor (200 mg/125 mg) se déroule dans le cadre hospitalier. Le traitement devra donc être prescrit par un médecin hospitalier spécialiste dans le traitement de la mucoviscidose et délivré par la pharmacie de l’hôpital.

# Est-ce que les enfants de moins de 12 ans pourront bénéficier de ce traitement ?

# La combinaison doit encore être testée chez les enfants de moins de 12 ans, afin d’en démontrer l’efficacité et la tolérance dans cette tranche d’âge. Le laboratoire Vertex Pharmaceuticals a lancé en France, au dernier trimestre 2015, un essai clinique chez les enfants homozygotes pour la mutation F508del âgés de 6 à 11 ans.

# Est-ce qu’on connait les effets indésirables de cette combinaison thérapeutique ?

# Orkambi® a été « généralement bien toléré » dans le cadre des deux essais cliniques et cela se confirme avec les données sur 48 semaines de traitement. Ceci n’exclut pas la survenue d’effets indésirables, qui sera suivie tout au long du traitement par ATUc, mais aussi durant le traitement dans la « vraie vie ». Les effets indésirables éventuels peuvent être déclarés sur le site de l’Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

# Est-ce que cette nouvelle thérapie va guérir les malades homozygotes pour la mutation F508del ?

Orkambi® ne guérit pas de la mucoviscidose. Mais les résultats des essais de phase 3 suggèrent qu’on peut en attendre une amélioration de la fonction respiratoire et d’autres marqueurs importants de l’état de santé des patients en s’attaquant directement à l’anomalie de la protéine CFTR causée par la mutation du gène.

# Quelles sont les relations entre Vaincre la Mucoviscidose et le laboratoire Vertex Pharmaceuticals ?

Vaincre la Mucoviscidose intervient dans l’intérêt des patients et dans le respect des contextes réglementaires.

Pour que les patients puissent recevoir un traitement le plus rapidement possible, des rencontres régulières ont lieu entre des représentants de l’association et ceux du laboratoire Vertex Pharmaceuticals pour faire le point sur les questions des patients et des familles, l’avancée des essais cliniques en cours et les prochains essais à venir, ou encore l’avancée des procédures d’ATU ou d’AMM.Le Registre français de la Mucoviscidose, créé, exploité et financé par Vaincre la Mucoviscidose, outre les données épidémiologiques mises à disposition des médecins et des chercheurs, permet de dénombrer très précisément les patients concernés par un nouveau médicament (telles les molécules ivacaftor ou l’association ivacaftor/lumacaftor), et de constituer plus facilement et plus rapidement les cohortes indispensables aux essais cliniques. Les données du Registre permettent aussi de fournir des informations nécessaires aux dossiers à constituer pour satisfaire aux exigences règlementaires (ATU, AMM), ce qui permet aux malades de bénéficier au plus vite de ces nouveaux traitements.

C’est encore le Registre qui permet la mise en place d’études observationnelles post-AMM dans le but de contribuer à une meilleure connaissance des effets du médicament « en vraie vie » sur le moyen et long terme.

Vertex Pharmaceuticals, comme d’autres laboratoires, apporte par ailleurs son soutien à plusieurs des manifestations organisées par l’association (Journées francophones de la mucoviscidose, colloque des jeunes chercheurs, Virades de l’espoir) et à des groupes de travail.

1. Mutation « gating » : la protéine CFTR mutée rejoint la membrane en quantité normale, mais sa fonction est altérée. L’ouverture du canal ne se fait pas. [↑](#footnote-ref-1)
2. G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R. [↑](#footnote-ref-2)
3. Un placebo se présente sous la même forme que la molécule testée, mais ne contient pas de principe actif. [↑](#footnote-ref-3)