

## Foire Aux Questions

### **Orkambi® : une combinaison de molécules (ivacaftor + lumacaftor) pour des patients atteints de mucoviscidose porteurs de deux copies de la mutation F508del (homozygotes)**

*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.*

#### **1. Qu'est-ce qu'une combinaison thérapeutique ?**

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

#### **2. Que signifie être homozygote/hétérozygote pour un gène ?**

Chaque gène 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 hétérozygotes 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.

#### **3. 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<sup>1</sup> » (mutation de classe III). L'ivacaftor est disponible depuis 2012 pour les malades, sous le nom de Kalydeco® et a obtenu une extension d'AMM (autorisation de mise sur le marché) aux Etats-Unis (en

---

<sup>1</sup> 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.

2014) et en Europe (2015) pour 8 autres mutations « gating »<sup>2</sup> 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).

#### **4. Qu'est-ce que le lumacaftor ?**

Lumacaftor est un « correcteur » de la protéine CFTR mutée. Dans le cas d'une mutation entraînant 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.

#### **5. Pourquoi associer deux médicaments ?**

L'intérêt de l'association 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.

#### **6. A qui est destinée cette combinaison thérapeutique ?**

Les résultats sur Orkambi® 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.

D'autres essais cliniques sont nécessaires afin de mettre au point des traitements efficaces chez des patients ayant un autre profil et afin de minimiser les interactions médicamenteuses. La liste des contre-indications liées à ce traitement sera disponible dans le résumé des caractéristiques du produit (notice) lors de sa mise à disposition.

---

<sup>2</sup> G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

## **7. Combien de personnes pourront bénéficier de ces médicaments ?**

En France, selon les données du Registre français de la mucoviscidose, on compte près de 3000 patients homozygotes F508del, soit 43% des malades, dont environ 2000 âgés de 12 ans et plus.

## **8. Comment se sont déroulées 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. Elles ont concerné plus de 1000 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<sup>3</sup>.

## **9. Qu'est-ce que ces résultats prouvent ?**

Les résultats disponibles aujourd'hui font état d'une amélioration significative de la fonction respiratoire par la mesure du volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) dans tous les groupes ayant reçu un traitement par rapport aux groupes de patients ayant reçu un placebo. Un gain de 2,6 à 4 points de pourcentage du VEMS, en moyenne, a été mesuré chez les patients 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, nombre d'exacerbations). A la suite des 24 semaines de participation à l'essai clinique, les patients qui le souhaitent pouvaient poursuivre le traitement (ou le commencer, s'ils étaient sous placebo). Ainsi, des données sur un plus long terme sont désormais disponibles. A 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.

## **10. 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 d'Orkambi® chez les patients homozygotes

---

<sup>3</sup> Un placebo se présente sous la même forme que la molécule testée, mais ne contient pas de principe actif.

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).

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

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été obtenue le 2 juillet 2015 aux Etats-Unis. En Europe, une fois l'autorisation obtenue auprès de l'EMA (European Medicine Agency), le prix de vente devra être fixé entre le laboratoire pharmaceutique et les autorités de santé avant d'être disponible en pharmacie. A titre d'exemple, le Kalydeco® avait obtenu l'AMM en France 6 mois après les Etats-Unis et la mise à disposition en pharmacie hospitalière a eu lieu 17 mois après l'obtention de l'AMM européenne.

### **12. Ces résultats ont-ils un intérêt pour les patients hétérozygotes pour la mutation F508del ?**

Les résultats des deux essais de phase 3 ne permettent pas de répondre à cette question. Cependant, en apportant la preuve d'une efficacité de l'association de deux molécules agissant avec des mécanismes différents, ils confirment l'intérêt de poursuivre des projets sur les stratégies de combinaison thérapeutique. Dans un précédente essai clinique de la même combinaison ivacaftor + lumacaftor, les patients ayant une seule copie de la mutation F508del (hétérozygotes) ont bénéficié d'une amélioration de la fonction respiratoire (VEMS), mais en moindre mesure par rapport aux patients homozygotes F508del. Deux essais cliniques concernant les patients hétérozygotes F508del, âgés d'au moins 12 ans, se dérouleront en France, avec une combinaison d'ivacaftor et de VX-661 (molécule correctrice).

### **13. 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 va lancer, en France, durant le dernier trimestre 2015, un essai clinique chez les enfants homozygotes pour la mutation F508del âgés de 6 à 11 ans.

### **14. Est-ce qu'on connaît 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.

**15. 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.

**16. 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, l'association a noué des relations régulières avec Vertex Pharmaceuticals. Des rencontres régulières ont lieu 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.

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.