

05/02/2020



**IVACAFTOR chez des patients mucoviscidosiques avec fonction résiduelle :
Résultats sur la fonction pulmonaire dans un essai clinique individuel de type
N-of-1**

Auteurs :

Jerry A. Nick^a, Connie St. Clair^a, Marion C. Jones^a, Lan Lan^{b,1}, Mark Higgins^c

Affiliations :

^a National Jewish Health, Denver, CO, USA

^b Formerly of Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, MA, USA

^c Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited, London, UK

¹ Currently affiliated with Takeda Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA

Quelle est la problématique de votre recherche ?

Quelle est la réponse au traitement par Ivacaftor des personnes atteintes de mucoviscidose porteuses d'une mutation avec fonction résiduelle¹ du gène de CFTR ?

Pourquoi est-ce important ?

Certaines personnes atteintes de mucoviscidose sont porteuses de mutations très rares ou pas complètement caractérisées. Cela rend difficile l'inclusion de suffisamment de ces personnes dans des essais cliniques traditionnels pour tester les effets de médicaments. Au lieu d'une comparaison traditionnelle entre deux groupes de patients qui ont ou n'ont pas de traitement par Ivacaftor, cette étude a été conçue comme une comparaison de la même personne suivant qu'elle prend ou pas Ivacaftor (via une série d'essais cliniques individuels de type N-of-1). Les résultats de cette étude fournissent des informations nouvelles sur les impacts d'Ivacaftor sur des patients mucoviscidosiques avec une fonction CFR résiduelle et peuvent aider les chercheurs à définir des études futures pour les personnes qui ont des mutations rares.

Quels sont les travaux réalisés ?

Nous avons inclus et randomisé 24 patients enfants et adultes (de 12 ans et plus), dont 21 études complètes. Chaque personne alternait des périodes de traitement par Ivacaftor et par placebo (pas de traitement), chaque personne recevant 1 des 4 séquences différentes de prise du traitement. C'était des séries d'essais en double aveugle, durant lesquelles ni le patient ni le responsable de l'étude ne savaient quand chaque participant recevait quel traitement. Tous les participants ont reçu au total 4 cycles de traitement alternatif (2 cycles avec Ivacaftor, 2 cycles sans) qui étaient donnés chacun pendant deux semaines. Cela se terminait avec 8 semaines de traitement par Ivacaftor, le patient sachant qu'il était sous ce traitement. Pour évaluer l'impact d'Ivacaftor, pour chaque personne, les données ont été analysées avant le début du traitement (comme base de départ) et après traitement par Ivacaftor avec les données de cette même personne après qu'elle eût reçu le placebo ; cela à différents moments pendant l'étude.

Quels sont les résultats ?

Les personnes (âgées de 12 ans et plus), avec une fonction résiduelle du gène de la mucoviscidose avaient une meilleure fonction respiratoire après 2 semaines de traitement par Ivacaftor qu'après 2 semaines sous placebo. Les participants avaient aussi une amélioration de la fonction pulmonaire après les 8 plus longues semaines de traitement par Ivacaftor. Dans cette étude, l'innocuité était généralement similaire aux études plus importantes précédentes.

Que cela signifie-t-il et pourquoi faut-il rester prudent ?

Nos résultats suggèrent qu'Ivacaftor améliore la fonction respiratoire des patients mucoviscidosiques avec une mutation résiduelle. L'intérêt d'études – inhabituelles - alternant prise d'Ivacaftor et prise de placebo chez un même patient devrait être approfondi. Il est à noter que le traitement de 2 semaines seulement, utilisé à certaines phases de notre étude, pourrait être insuffisant pour comprendre complètement l'impact du traitement par Ivacaftor. Cependant les résultats de notre étude sont cohérents avec ceux de précédentes études qui évaluaient le traitement par Ivacaftor chez des patients avec des mutations résiduelles.

Quelles sont les perspectives ?

Cette étude met en exergue le besoin de lancer plus d'études pour mieux comprendre les effets d'Ivacaftor sur des patients atteints de mucoviscidose et porteurs de mutations rares. Cette étude montre aussi que la définition d'études comparatives individuelles de type N-of-1 peut jouer un rôle dans les études cliniques de la mucoviscidose ou de maladies rares.

Lien vers le site de l'ECFS:

https://www.ecfs.eu/sites/default/files/cf-research-article-files/JCF-D-19-00255R3_FINAL_Nick_090120.pdf

1. Mutation avec fonction résiduelle : la protéine CFTR est produite dans la cellule et acheminée à la surface de la membrane de la cellule, mais soit elle est seulement partiellement fonctionnelle, soit elle est présente en quantité insuffisante. On parle alors de fonction résiduelle. Il existe 2 autres types de mutations, les mutations gating et les mutations avec fonction minimale.