



TEZACAFTOR/IVACAFTOR chez des patients ayant la mucoviscidose (CF) et hétérozygotes pour des mutations avec fonction résiduelle minimale de CFTR.

### **Auteurs :**

Anne Munck<sup>a</sup>, Eitan Kerem<sup>b</sup>, Helmut Ellemunter<sup>c</sup>, Daniel Campbell<sup>d</sup>,  
Linda T Wang<sup>d</sup>, Neil Ahluwalia<sup>d</sup>, Caroline A. Owen<sup>d</sup>, Claire Wainwright<sup>e</sup>

### **Affiliations :**

<sup>a</sup>Robert Debré Hospital, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Université Paris Diderot, Paris, France ([anne.munck1@gmail.com](mailto:anne.munck1@gmail.com));

<sup>b</sup>Department of Pediatrics and Cystic Fibrosis Center, Hadassah-Hebrew University Medical Center, Mount Scopus, Jerusalem, Israel ([eitank@hadassah.org.il](mailto:eitank@hadassah.org.il));

<sup>c</sup>Department of Child and Adolescent Health, Division of Cardiology, Pulmonology, Allergology, and Cystic Fibrosis, Cystic Fibrosis Centre, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria ([helmut.ellemunter@i-med.ac.at](mailto:helmut.ellemunter@i-med.ac.at));

<sup>d</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, MA, USA (LTW: [Linda\\_Wang@vrtx.com](mailto:Linda_Wang@vrtx.com); NA: [Neil\\_Ahluwalia@vrtx.com](mailto:Neil_Ahluwalia@vrtx.com); DC: [Daniel\\_Campbell@vrtx.com](mailto:Daniel_Campbell@vrtx.com); CAO: [Caroline\\_Owen@vrtx.com](mailto:Caroline_Owen@vrtx.com));

<sup>e</sup>Faculty of Medicine, University of Queensland, South Brisbane, Queensland, Australia ([claire.wainwright@health.qld.gov.au](mailto:claire.wainwright@health.qld.gov.au))

### **Quelle est la problématique de votre recherche ?**

La combinaison de modulateurs de CFTR tezacaftor/ivacaftor est-elle sûre et fonctionne-t-elle pour traiter des patients CF âgés de plus de 12 ans porteurs d'une mutation F508del et d'une autre mutation avec une fonction résiduelle minimale de CFTR ?

### **Pourquoi est-ce important ?**

Les traitements avec tezacaftor/ivacaftor ont été montrés comme efficaces et sûrs chez les patients âgés de plus de 12 ans qui sont homozygotes pour la mutation F508del ou qui sont hétérozygotes avec une mutation F508del et une mutation avec fonction résiduelle de CFTR. A ce jour, aucune étude n'a recherché si tezacaftor/ivacaftor est également sûr et efficace pour traiter les patients CF âgés de plus de 12 ans porteurs d'une mutation F508del et d'une autre mutation avec une fonction résiduelle minimale, qui représentent une forte portion de la population CF (≈30%).

Au moment de la réalisation de cette étude, aucun modulateur de CFTR n'est approuvé pour traiter ces mutations.

## **Quels sont les travaux réalisés ?**

Dans cette étude multicentrique de phase 3, randomisée, en double aveugle, avec un groupe contrôle placebo, des patients CF âgés de plus de 12 ans porteurs d'une mutation F508del et d'une autre mutation avec une fonction résiduelle minimale ont reçu tezacaftor/ivacaftor pendant 12 semaines. Nous avons étudié la sûreté, la tolérance et l'efficacité du traitement. L'étude prévoyait d'inclure 300 patients. Une analyse intermédiaire pour déterminer si l'étude devait continuer d'inclure des patients était planifiée lorsque la moitié des participants auraient fini leur 12 semaines de traitement. L'inclusion fut arrêtée lorsque 168 patients furent enrôlés.

## **Quels sont les résultats ?**

L'étude a montré que le traitement tezacaftor/ivacaftor n'a pas amélioré de façon significative la fonction pulmonaire ou aucune des autres mesures étudiées chez les patients CF âgés de plus de 12 ans, portant une mutation F508del et une autre mutation avec une fonction résiduelle minimale. Par conséquent, comme tezacaftor/ivacaftor n'a pas fonctionné dans ce groupe de patients, l'étude a été arrêtée prématurément. Néanmoins, tezacaftor/ivacaftor était généralement sûr et bien toléré, ce qui a déjà été montré dans d'autres études sur tezacaftor/ivacaftor chez des patients CF âgés de plus de 12 ans.

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

Les résultats de cette étude montrent que les patients porteurs d'une mutation F508del et d'une autre mutation avec une fonction résiduelle minimale ne profitent pas de bénéfices cliniques d'un traitement par la combinaison tezacaftor/ivacaftor. Ainsi, le sponsor de cette étude n'a pas recherché l'approbation de tezacaftor/ivacaftor pour traiter les patients hétérozygotes porteurs d'une mutation F508del et d'une autre mutation avec une fonction résiduelle minimale

## **Quelles sont les perspectives ?**

Dans des études cliniques récentes, l'ajout du correcteur elexacaftor à la combinaison tezacaftor/ivacaftor a montré des effets bénéfiques chez des patients CF hétérozygotes porteurs d'une mutation F508del et d'une autre mutation avec une fonction résiduelle minimale. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor est généralement sûr et bien toléré. Cette combinaison est approuvée aux Etats-Unis pour le traitement de patients CF âgés de plus de 12 ans possédant au moins une copie de F508del.