

12/07/2023



EUROPEAN RESPIRATORY *journal*
OFFICIAL SCIENTIFIC JOURNAL OF THE ERS



The French Compassionate Program of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant.

Titre grand public : Programme français de prescription compassionnelle d'elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor pour des patients atteints de mucoviscidose sévères et non porteurs de la mutation phe508del.

Auteurs :

Pierre-Régis Burgel^{1,2,3}, Isabelle Sermet-Gaudelus^{3,4,5}, Isabelle Durieu^{3,6,7}, Reem Kanaan^{2,3}, Julie Macey⁸, Dominique Grenet⁹, Michele Porzio¹⁰, Nathalie Coolen-Allou¹¹, Raphael Chiron¹², Christophe Marguet¹³, Benoit Douvry¹⁴, Nadine Dufeu¹⁵, Isabelle Danner-Boucher¹⁶, Pierre Foucaud¹⁷, Lydie Lemonnier¹⁷, Emmanuelle Girodon¹⁸, Jennifer Da Silva^{2,3} and Clémence Martin^{1,2,3} on behalf of the French CF Reference Network study group¹⁹

Affiliations :

¹ Université Paris-Cité, Institut Cochin, Inserm U1016, Paris, France.

² Respiratory Medicine and Cystic Fibrosis National Reference Centre, Cochin Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France.

³ ERN-Lung CF Network, Frankfurt, Germany.

⁴ Centre de Référence Maladies Rares, Mucoviscidose et affections liées à CFTR, Pneumologie Pédiatrique et Allergologie, Hôpital Necker Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France.

⁵ Université Paris-Cité, Institut Necker Enfants Malades, INSERM U1151, Paris, France.

⁶ Centre de Référence Adulte de la Mucoviscidose, Service de Médecine Interne, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite, France.

⁷ Université de Lyon, Équipe d'Accueil Health Services and Performance Research (HESPER) 7425, Lyon, France.

⁸ Respiratory Medicine and Cystic Fibrosis Center, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France.

⁹ CRCM – Centre de Transplantation Pulmonaire, Service de Pneumologie, Hôpital Foch, Suresnes, France.

¹⁰ Department of Respiratory Medicine and Cystic Fibrosis Centre, Federation of Translational Medicine of Strasbourg (FMST), University Hospitals, Strasbourg, France.

¹¹ Centre Hospitalier Universitaire Félix Guyon, Saint Denis, La Réunion, France.

¹² Cystic Fibrosis Center, Hôpital Arnaud de Villeneuve, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Montpellier, France.

¹³ Pediatric Respiratory Disease and Cystic Fibrosis Centre, Hospital, UNIROUEN, Inserm EA 2656, Rouen University Hospital, Normandie Univ, Rouen, France.

¹⁴ Service de Pneumologie, Centre Hospitalier Intercommunal, FHU SENEC, Créteil, France.

¹⁵ Department of Respiratory Medicine and Lung Transplantation, Aix Marseille Univ, APHM, Hôpital Nord, Marseille, France.

¹⁶ Service de Pneumologie, L'Institut Du Thorax, CHU Nantes, Nantes, France.

¹⁷ Association Vaincre la Mucoviscidose, Paris, France.

¹⁸ APHP Centre-Université de Paris Cité, Service de Médecine Génomique des Maladies de Système et d'Organe, Hôpital Cochin, Paris, France.

¹⁹ Members of the French CF reference network study group are listed in the acknowledgements.

Quelle est la problématique de votre recherche ?

La mucoviscidose est une pathologie génétique en lien avec une mutation du gène de la protéine CFTR. La protéine CFTR est un canal ionique présent à la surface de nombreux épithéliums du corps humain et responsable, au niveau pulmonaire, de la qualité de la clairance mucociliaire. Les patients souffrant de mucoviscidose, du fait d'une protéine CFTR anormale, présentent des surinfections respiratoires à répétition en lien avec des sécrétions bronchiques épaissies et collantes. En l'absence de traitement spécifique la mucoviscidose se complique d'insuffisance respiratoire chronique avec la transplantation pulmonaire comme seule solution thérapeutique.

La trithérapie modulatrice de CFTR (elexacafator-tezacaftor-ivacaftor) est une association de molécules qui agissent sur la protéine CFTR anormale lui permettant de redevenir fonctionnelle. La mutation CFTR la plus fréquente de la population caucasienne est la mutation phe508del. Les premiers essais cliniques démontrant l'efficacité de cette trithérapie ont été conduits sur des patients porteurs d'au moins une mutation phe508del. L'efficacité de cette trithérapie a transformé la vie de ces patients avec la disparition des symptômes : toux, expectoration chronique, surinfections bronchiques... Plusieurs études en conditions de « vraie-vie » ont confirmé ces résultats y compris chez des patients dont l'atteinte respiratoire était très sévère (donc exclus des essais cliniques). Logiquement, l'autorisation de mise sur le marché a été accordée rapidement pour les patients porteurs d'au moins une mutation phe508del, ce qui représente l'écrasante majorité des patients atteints de mucoviscidose en France (environ 85%). Malheureusement, les 15% des patients restants ne sont pas éligibles à la prescription de la trithérapie.

Pourquoi est-ce important ?

Les mutations CFTR peuvent être classées en 2 grands groupes : les mutations à fonction résiduelle et les mutations à fonction minimale dont fait partie la phe508del. Les mutations à fonction minimale sont en général responsables de conséquences cliniques plus sévères. Parmi ces dernières, certaines donnent lieu à la synthèse d'une protéine très anormale (ex. Phe508del) et d'autres à l'absence de synthèse de protéine (ex : « codons STOP »). En présence d'une protéine, même très anormale, il existe une possible efficacité de la trithérapie modulatrice. En revanche, en l'absence de protéine, la trithérapie ne peut agir. Dans la majorité des cas, il est très difficile d'anticiper une réponse à la trithérapie modulatrice. Parmi les 15% de patients non-éligibles nombreux pourraient répondre cliniquement au traitement et changer radicalement de conditions de vie.

Quels sont les travaux réalisés ?

En collaboration avec les autorités françaises du médicament (l'ANSM) et l'association Vaincre La Mucoviscidose, le Centre National de Référence de la mucoviscidose a mis au point un programme compassionnel de prescription de l'association modulatrice de cftr (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor) pour les patients mucoviscidosiques de 12 et plus avec une mucoviscidose sévère définie par l'atteinte

respiratoire à la spirométrie (Volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) < à 40% de la valeur prédite) et non porteurs de la mutation phe508del. Les patients remplissant ces critères pouvaient bénéficier de deux mois de traitement avec une évaluation à 4 à 6 semaines. La réponse clinique était évaluée sur des critères cliniques (diminution des symptômes, prise de poids), spirométriques (amélioration du VEMS), radiologiques (amélioration de l'imagerie thoracique) et physiologiques (amélioration du test de la sueur). Après évaluation par le Centre National de Référence et en concertation avec les médecins du patient, le patient était considéré comme répondeur et le traitement était reconduit, ou non répondeur et le traitement était interrompu.

Quels sont les résultats ?

84 patients ont rempli les critères du cadre de prescription compassionnelle défini par l'ANSM et ont été inclus dans le programme (16 enfants et 68 adultes). 23 avaient au moins une mutation approuvée par la FDA et donc probablement répondeuse et 61 non. Les patients avaient une médiane de VEMS de 32%. 42% des patients avaient une oxygénothérapie au long cours, 25% avaient recours à un support ventilatoire par ventilation non-invasive et 27% étaient en cours de démarche vers la transplantation pulmonaire (3 inscrits sur listes et 19 en cours d'inscription dans les 3 mois).

Après 4 à 6 semaines de traitement, 45 patients ont été considérés comme répondeurs et 39 patients étaient considérés comme non-répondeurs. Parmi les 45 répondeurs 22 patients étaient porteurs de mutations non approuvées par la FDA. Tous les patients répondeurs, (sauf un dont les données étaient manquantes) ont rapporté une disparition ou une diminution des symptômes, 1 patient a été retiré de liste de transplantation et seuls 2 parmi les 11 en cours d'inscription au moment de débuter le traitement restaient encore en voie d'inscription.

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

Cela signifie que malgré l'absence de mutation phe508del, de nombreux patients pourraient bénéficier de la trithérapie et qu'il est difficile d'anticiper une réponse en se fondant seulement sur le génotype. Depuis ce programme, certaines mutations ont démontré un profil de réponse constant d'un patient à l'autre, d'autres une réponse variable. Il n'en reste pas moins que parmi les 84 patients, plus de la moitié ont été considérés comme répondeurs avec une réponse clinique rapide. Un seul critère n'est pas suffisant pour déterminer le statut répondeur ou non des patients et il faut développer des tests permettant de mieux prédire la réponse thérapeutique des patients (prédictions biogénétiques, tests pharmacologiques *ex vivo*...).

Quelles sont les perspectives ?

Au vu des résultats de cette étude en « vraie-vie » sur l'efficacité de la trithérapie modulatrice de CFTR chez des patients sévères non porteurs de la mutation phe508del, le projet est de ne pas limiter ce programme compassionnel aux seuls patients sévères mais de l'étendre à tous les patients quelle que soit leur atteinte respiratoire. L'ANSM vient de publier le 01 juin 2023 l'extension officielle du programme aux patients mucoviscidosiques de plus de 6 ans non porteurs de mutations phe508del.

Lien vers le manuscrit original sur PubMed :

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36796836/>