

18/12/2024

THE LANCET  
Respiratory Medicine



**The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study**

**Titre :**

Le programme élargi français de prescription compassionnelle de l'elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor chez des personnes atteintes de mucoviscidose sans variant F508del du gène *CFTR* : une étude en situation réelle

**Titre grand public :**

Mucoviscidose : efficacité du traitement par elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor sans mutation F508del du gène *CFTR*

**Auteurs :**

Pierre-Régis Burgel<sup>1</sup>, Isabelle Sermet-Gaudelus<sup>2</sup>, Emmanuelle Girodon<sup>3</sup>, Isabelle Durieu<sup>4</sup>, Véronique Houdouin<sup>5</sup>, Camille Audoussot<sup>6</sup>, Julie Macey<sup>7</sup>, Dominique Grenet<sup>8</sup>, Michele Porzio<sup>9</sup>, Marlène Murriss-Espin<sup>10</sup>, Philippe Reix<sup>11</sup>, Mélisande Baravalle<sup>12</sup>, Chantal Belleguic<sup>13</sup>, Laurent Mely<sup>14</sup>, Juliette Verhille<sup>15</sup>, Laurence Weiss<sup>16</sup>, Martine Reynaud-Gaubert<sup>17</sup>, Marie Mittaine<sup>18</sup>, Rebecca Hamidfar<sup>19</sup>, Sophie Ramel<sup>20</sup>, Laure Cosson<sup>21</sup>, Benoit Douvry<sup>22</sup>, Isabelle Danner-Boucher<sup>23</sup>, Pierre Foucaud<sup>24</sup>, Charlotte Roy<sup>25</sup>, Espérie Burnet<sup>26</sup>, Caroline Raynal<sup>27</sup>, Marie-Pierre Audrezet<sup>28</sup>, Jennifer Da Silva<sup>26</sup>, Clémence Martin<sup>29</sup>; French Cystic Fibrosis Reference Network study group

**Affiliations :**

1. Université Paris-Cité, Institut Cochin, CNRS, INSERM, Paris, France; Respiratory Medicine and Cystic Fibrosis National Reference Center, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France; ERN-Lung CF network, Frankfurt, Germany
2. ERN-Lung CF network, Frankfurt, Germany; Centre de Référence Maladies Rares, Mucoviscidose et Affections Liées à CFTR, Pneumologie Pédiatrique et Allergologie, Hôpital Necker Enfants Malades, AP-HP, Paris, France; Université Paris-Cité, Institut Necker Enfants Malades, INSERM U1151, Paris, France
3. Centre-Université Paris-Cité, Service de Médecine Génomique des Maladies de Système et d'Organe, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France

4. ERN-Lung CF network, Frankfurt, Germany; Centre de Référence Adulte de la Mucoviscidose, Service de Médecine Interne, Hospices Civils de Lyon, Pierre Bénite, France; Université de Lyon, Research on Healthcare Performance, INSERM U1290, Lyon, France
5. Centre de Ressources et de Compétence pour la Mucoviscidose, Centre Hospitalier Universitaire Robert Debré, AP-HP, Paris, France
6. Centre de Ressources et de Compétences Calmette, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Université de Lille, Lille, France; University of Lille, CHU Lille, INSERM, CNRS, Institut Pasteur de Lille, U1019, UMR 9017, Center for Infection and Immunity of Lille, Lille, France
7. Respiratory Medicine and Cystic Fibrosis Center, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
8. Centre de Transplantation Pulmonaire. Service de Pneumologie, Hôpital Foch, Suresnes, France
9. Department of Respiratory Medicine and Cystic Fibrosis Center, Federation of Translational Medicine of Strasbourg, University Hospitals, Strasbourg, France
10. Cystic Fibrosis Center Service de Pneumologie Pôle des Voies Respiratoires, Hôpital Larrey CHU de Toulouse, Toulouse, France
11. Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose Pédiatrique, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
12. Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose, Hôpital de la Timone, Marseille, France
13. Université de Rennes, CHU Rennes, Department of Respiratory Medicine, Rennes, France
14. Hôpital Renée Sabran, Cystic Fibrosis Center, Giens, France
15. Centre Hospitalier Universitaire Félix Guyon, Saint Denis, La Réunion, France
16. Centre de Ressources et de Compétence de la Mucoviscidose Pédiatrique, CHU, Strasbourg, France
17. Department of Respiratory Medicine and Lung Transplantation, Aix Marseille Université, AP-HM, Hôpital Nord, Marseille, France
18. Hôpitaux de Toulouse, Toulouse, France
19. Service Hospitalo-Universitaire de Pneumologie et Physiologie, Pôle Thorax et Vaisseaux, Centre hospitalier universitaire de Grenoble-Alpes, La Tronche, France
20. Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose, Fondation Ildys, Roscoff, France
21. Centre de Mucoviscidose, Service de Pneumologie et Immuno-Allergologie, Hôpital de la Mucoviscidose Pédiatrique, CHU, Tours, France
22. Service de Pneumologie, Centre Hospitalier Intercommunal, FHU SENEK, Créteil, France
23. Service de Pneumologie, L'Institut Du Thorax, CHU Nantes, Nantes, France
24. Association Vaincre la Mucoviscidose, Paris, France

25. Centre de Référence Maladies Rares, Mucoviscidose et Affections Liées à CFTR, Pneumologie Pédiatrique et Allergologie, Hôpital Necker Enfants Malades, AP-HP, Paris, France
26. Respiratory Medicine and Cystic Fibrosis National Reference Center, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France; ERN-Lung CF network, Frankfurt, Germany
27. Génétique Moléculaire, CHU Montpellier, Montpellier, France; PhyMedExp, INSERM, CNRS UMR, Montpellier, France
28. Service de Génétique Moléculaire, CHRU Brest, Brest, France; Université de Brest, INSERM, UMR 1078, GGB, Brest, France
29. Université Paris-Cité, Institut Cochin, CNRS, INSERM, Paris, France; Respiratory Medicine and Cystic Fibrosis National Reference Center, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France; ERN-Lung CF network, Frankfurt, Germany

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

Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI ou Kaftrio) est une combinaison de modulateurs de la protéine CFTR, dont les anomalies d'origine génétique causent la mucoviscidose, approuvés dans plusieurs pays pour le traitement des personnes atteintes de mucoviscidose avec au moins un exemplaire du variant F508del, qui représentent environ 82 % des personnes atteintes de mucoviscidose dans le monde. En Europe, il est autorisé uniquement pour les patients présentant au moins la mutation F508del. Aux Etats Unis, la FDA a accordé un accès supplémentaire pour les patients porteurs d'au moins une mutation parmi 177 mutations rares sur la base de données expérimentales.

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

L'élargissement de l'accès à ce médicament pourrait transformer le pronostic de la maladie et la vie des patients avec des mutations rares du gène CFTR, mais qui répondent à l'ETI.

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

Un Cadre de Prescription Compassionnelle autorisé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), suite à une saisine du CRMR mucoviscidose coordonnateur et de l'Association Vaincre la Mucoviscidose, a été lancé le 19 mai 2022 pour donner accès à ETI aux patients de 12 ans et plus ayant une atteinte pulmonaire sévère, sans mutation *CFTR F508del* (comprenant les mutations approuvées et non approuvées par la FDA) ; devant le succès initial du programme, l'ANSM a accordé une extension de ce Cadre de Prescription Compassionnelle aux patients de 6 ans et plus quelle que soit la sévérité de leur mucoviscidose le 1 juin 2023. 47 centres français de mucoviscidose ont participé à un essai dans lequel 479 patients ont pu bénéficier de ce traitement innovant.

### **Quels sont les résultats ?**

Les bénéfices pour les patients sont notables/majeurs : plus de la moitié des participants ont montré une amélioration rapide de leur fonction pulmonaire et une réduction significative de

la concentration de chlorures dans la sueur. Ces résultats, atteints en seulement 4 à 6 semaines de traitement, marquent une avancée majeure pour ceux qui souffraient de formes graves de mucoviscidose, avec peu d'options thérapeutiques jusqu'à présent. De façon notable, les patients porteurs d'au moins une des 177 mutations approuvée par la FDA représentaient moins de la moitié des patients pour lesquels le traitement s'est avéré efficace.

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

Grâce à cette thérapie, certains patients peuvent désormais envisager une vie quotidienne améliorée avec une réduction des symptômes respiratoires et une meilleure qualité de vie globale et un pronostic amélioré.

L'originalité de cette étude réside dans son ampleur et son approche centralisée, permettant d'évaluer la réponse clinique (symptômes, fonction respiratoire, biomarqueurs) individuelle chez chaque patient traité et d'en déduire des conclusions quant à la réponse au traitement pour chaque mutation rare. Avec plus de 250 variants étudiés, les données collectées fournissent des informations précieuses sur la réactivité potentielle à ce traitement, et ce, même pour des mutations jamais étudiées auparavant.

### **Quelles sont les perspectives ?**

Ces résultats ouvrent ainsi de nouvelles perspectives pour une prise en charge personnalisée, adaptée aux mutations spécifiques de chaque patient.

Ces avancées illustrent une amélioration significative du parcours patient, en facilitant l'accès à des traitements novateurs et en renforçant l'accompagnement personnalisé des malades. Ce programme est le résultat d'une collaboration exemplaire entre l'ensemble des centres de mucoviscidose français et l'Association Vaincre la Mucoviscidose accompagnés par l'ANSM. Cette approche pourrait ainsi constituer un modèle à suivre pour d'autres pathologies génétiques rares, où une approche similaire pourrait être mise en œuvre.

**Lien vers le manuscrit original sur PubMed :** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39151434/>