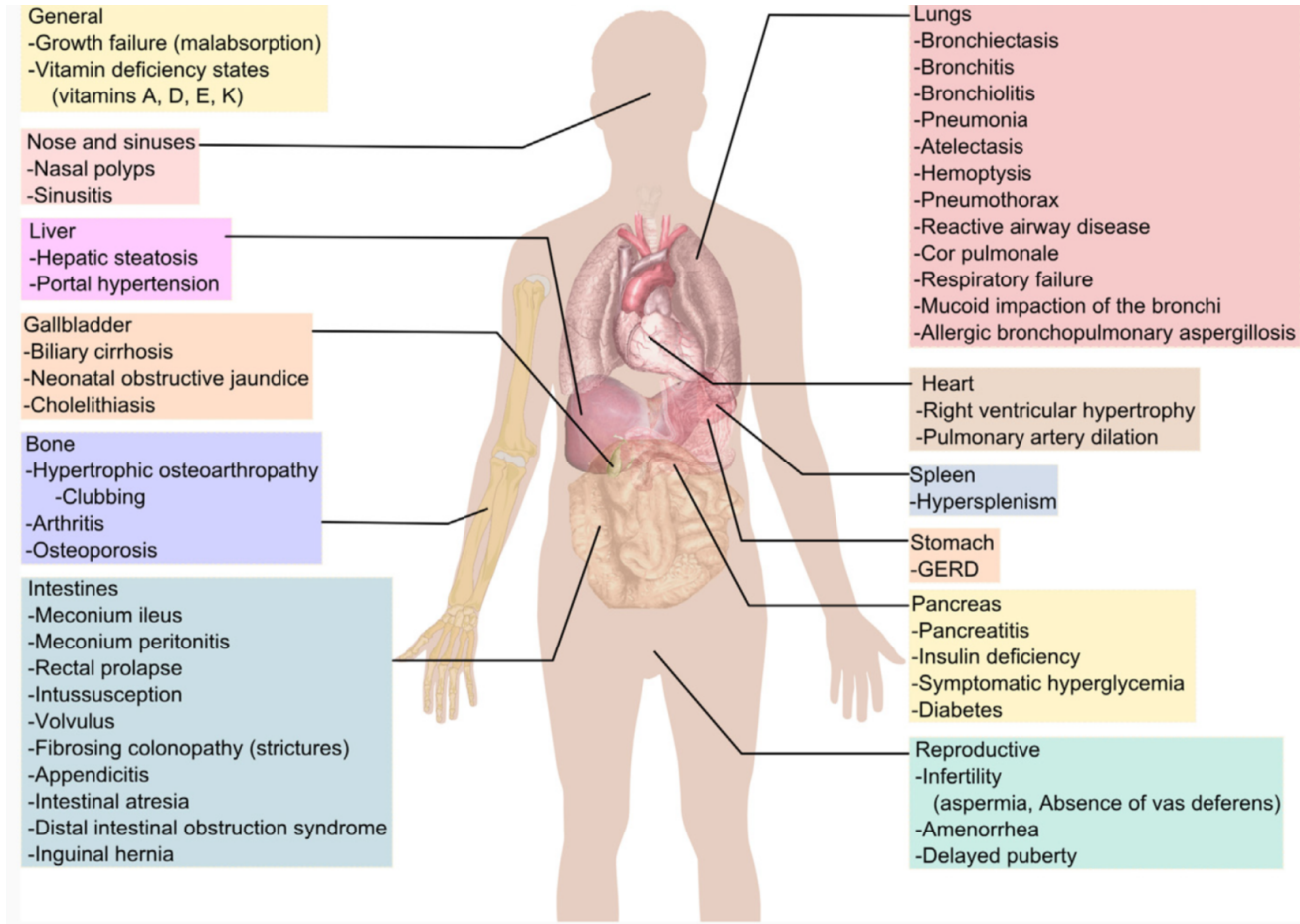


Mucoviscidose : avancées thérapeutiques

Nicolas Carlier
Hôpital Cochin, Paris

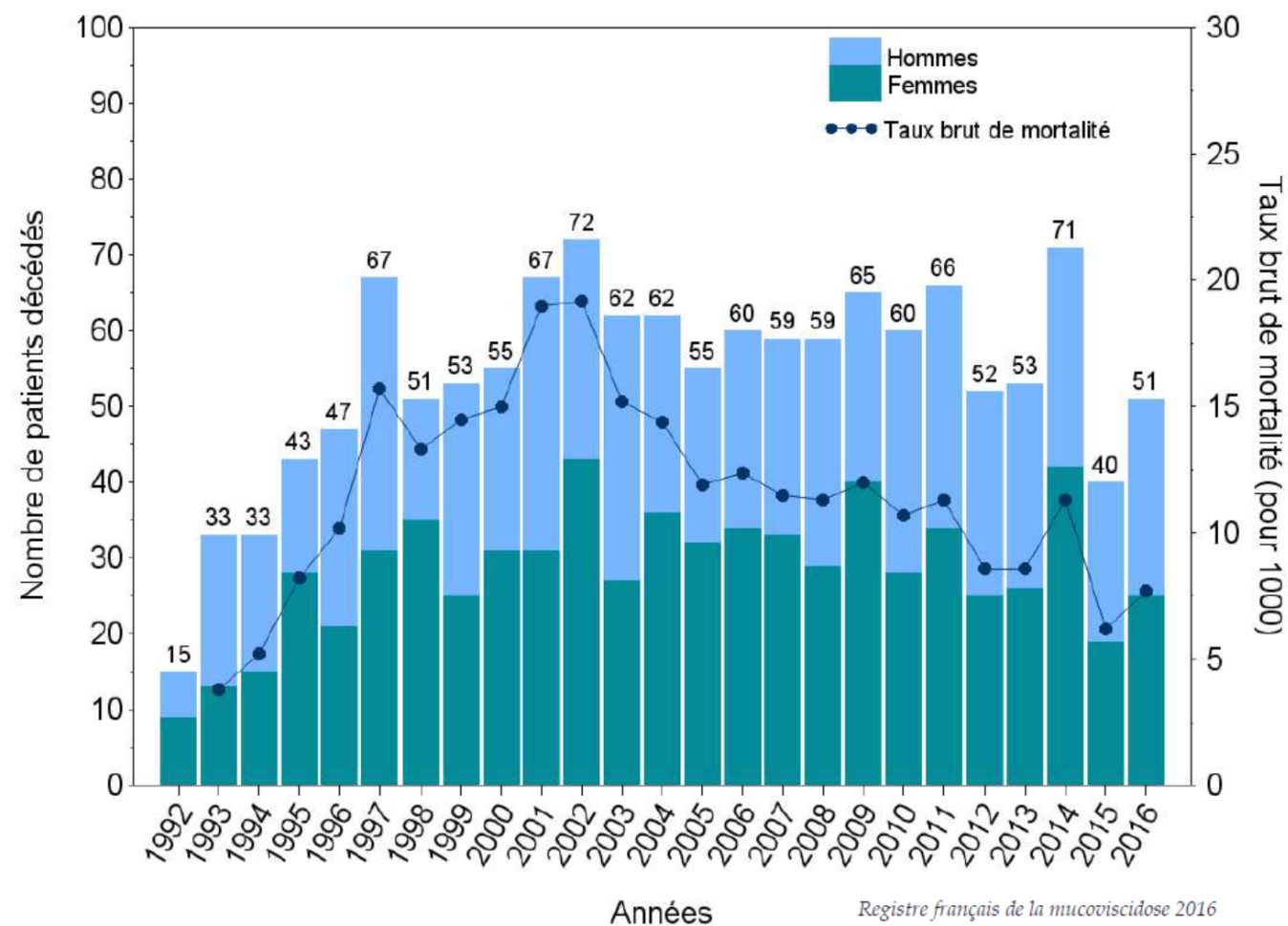
15^{ème} rencontre de l'AFMP, Beyrouth
avril 2019

Mucoviscidose

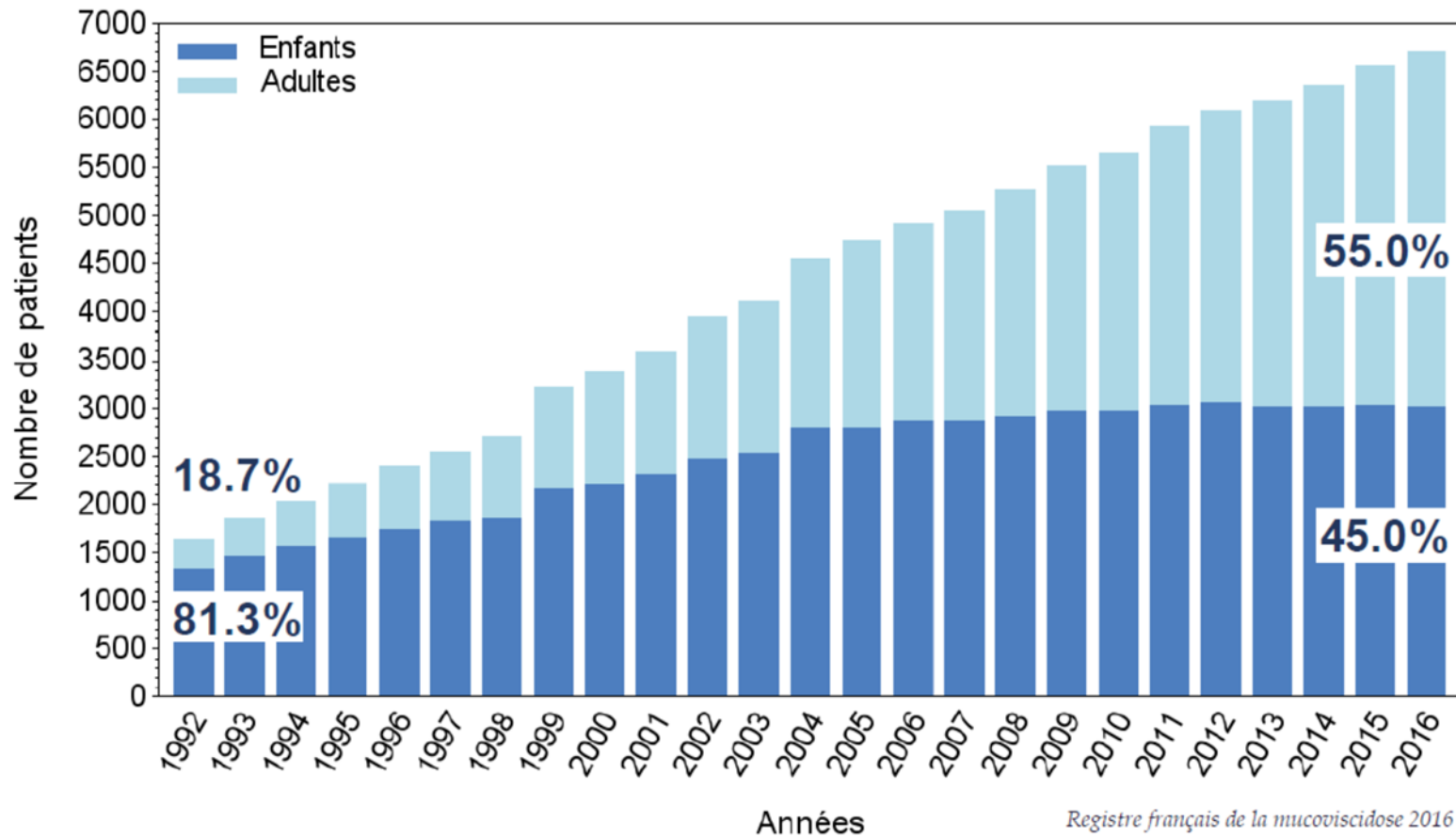


- Maladie génétique grave la plus fréquente
- Autosomique récessive
- Environ 1 naissance sur 4000
- Fréquence hétérozygotes 1/25

Mucoviscidose : mortalité (Fr.)

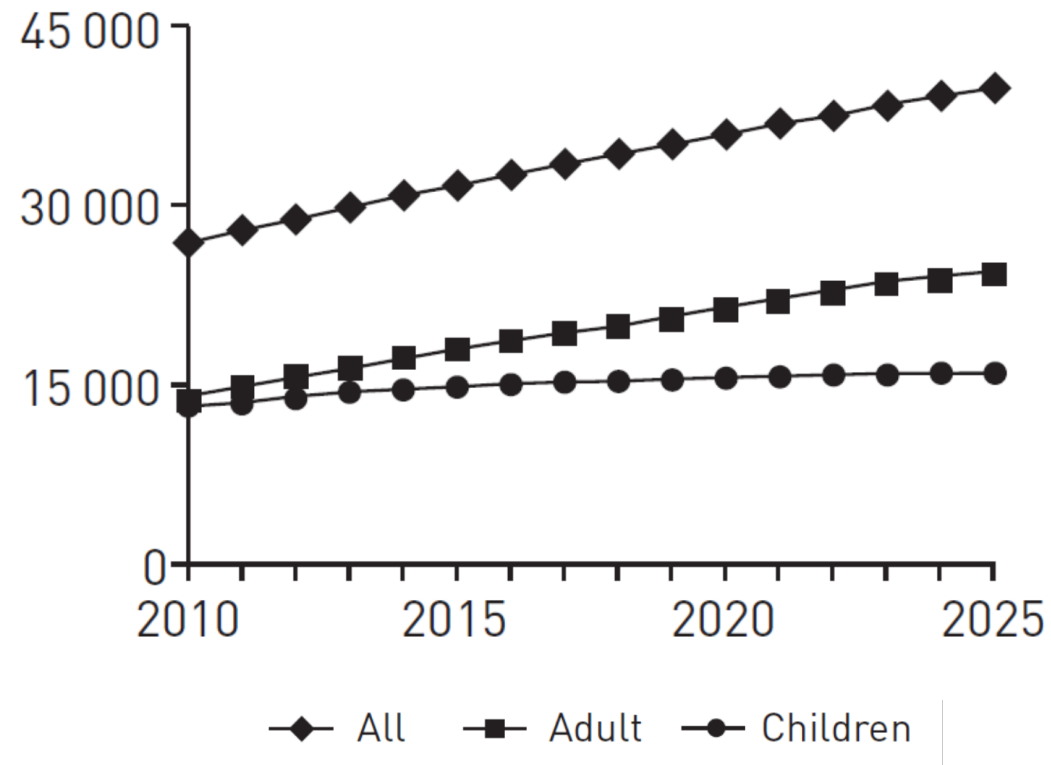


Mucoviscidose : démographie (Fr.)

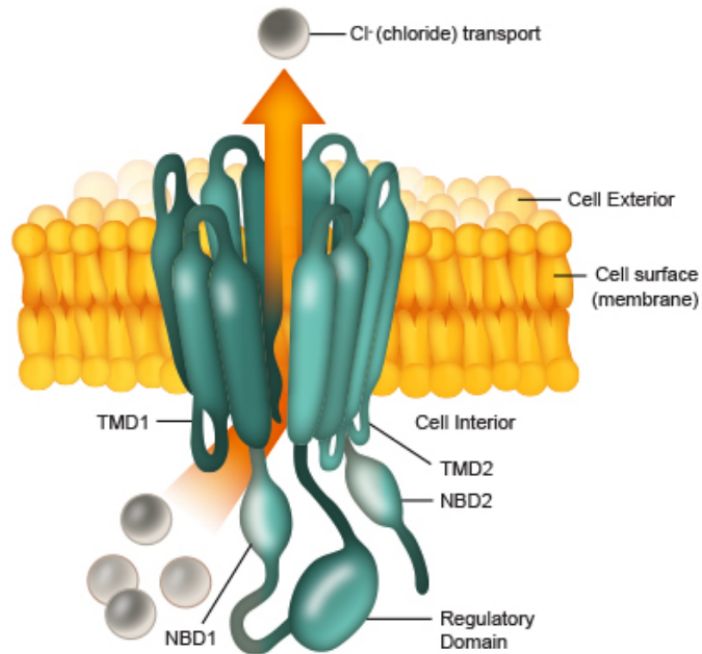


Mucoviscidose : démographie

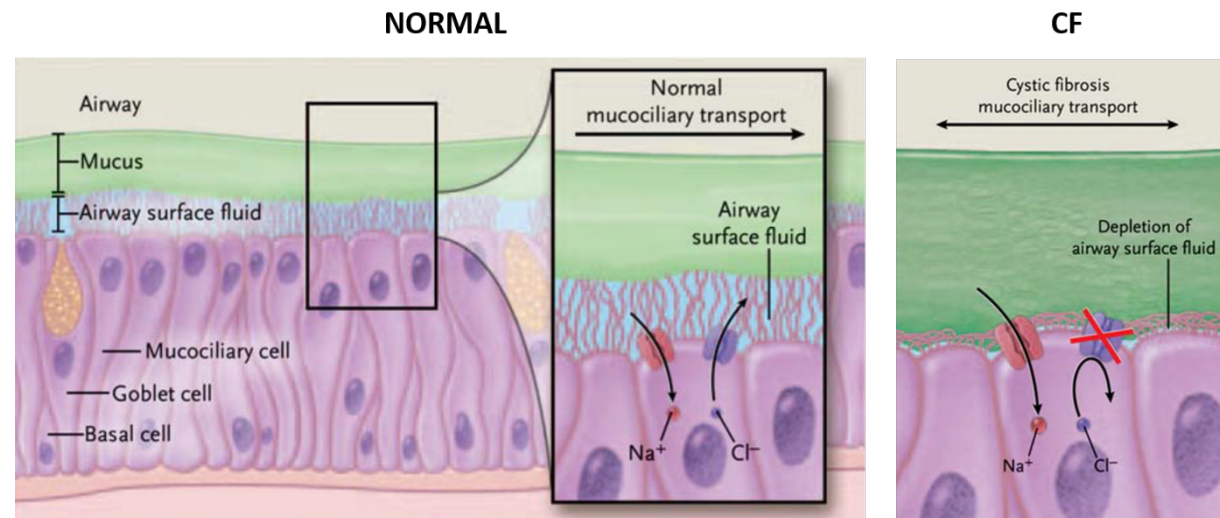
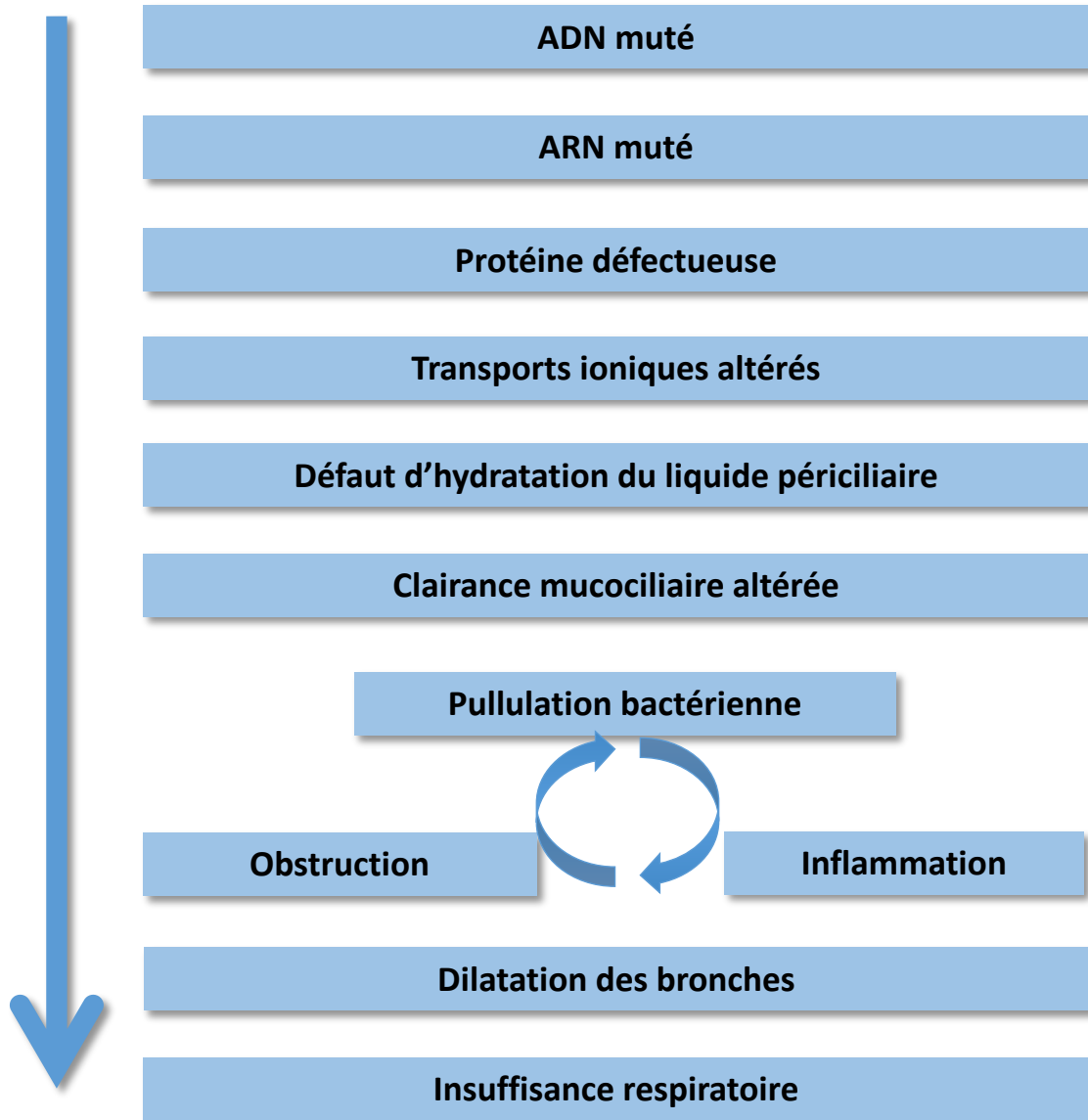
- Projections 2025 (16 pays européens)

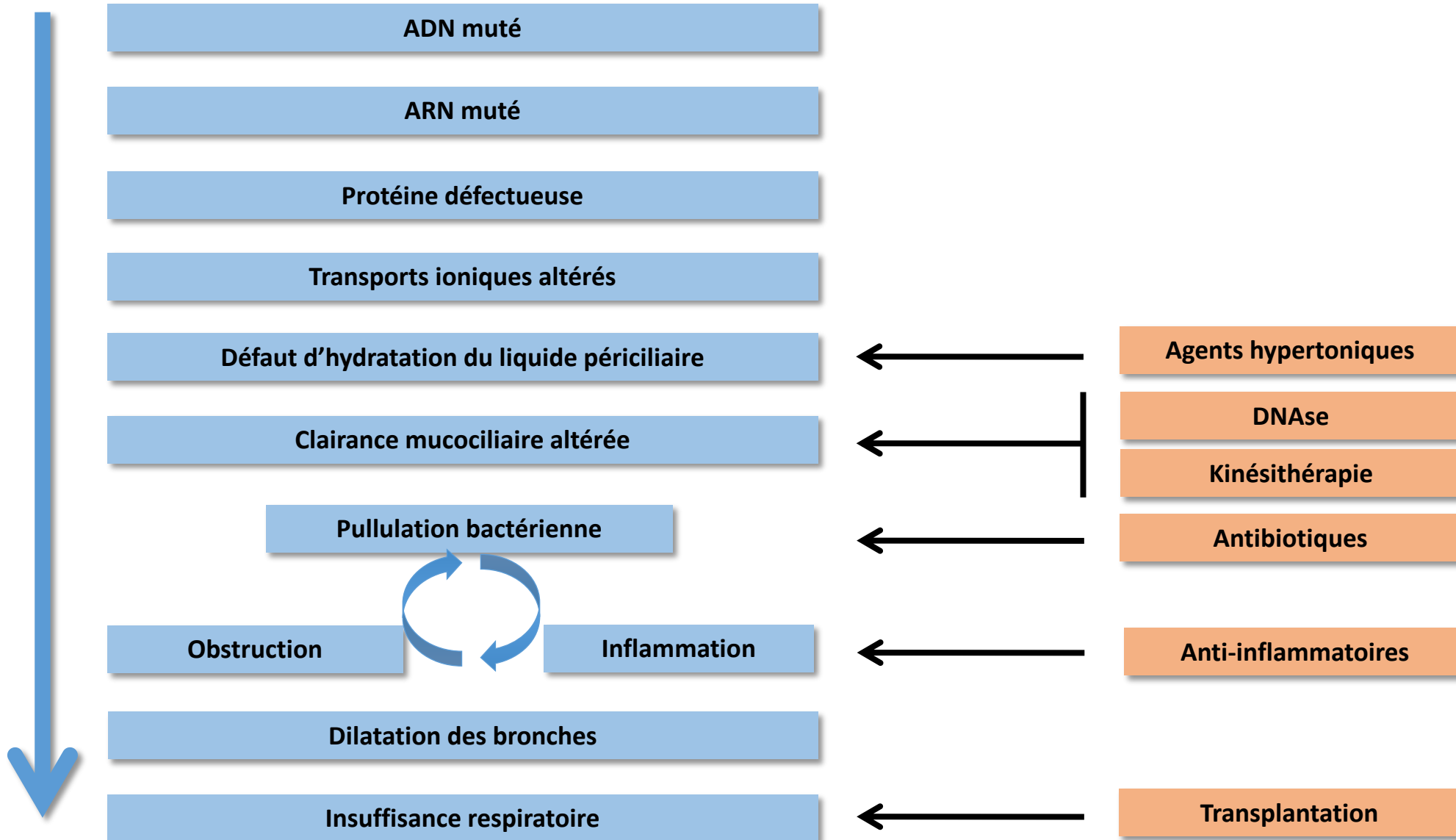


Protéine CFTR

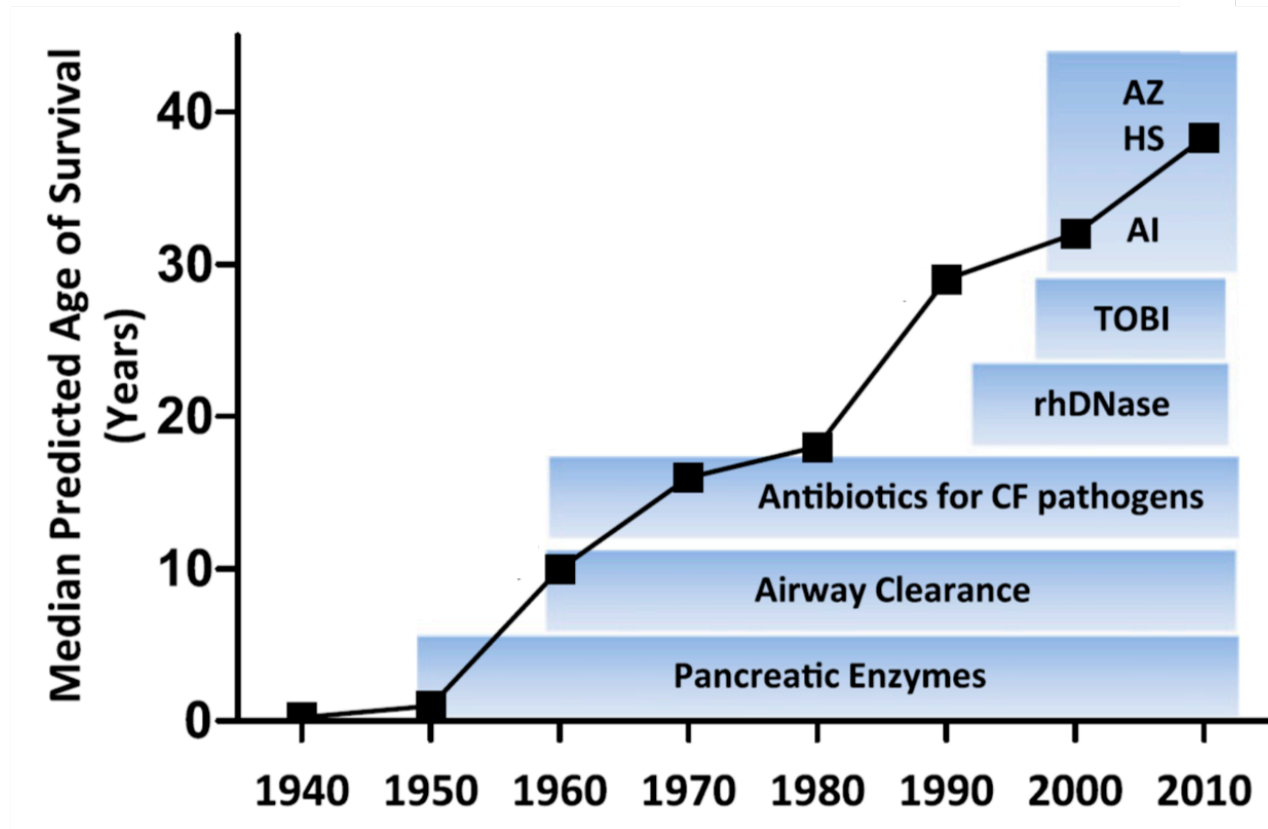


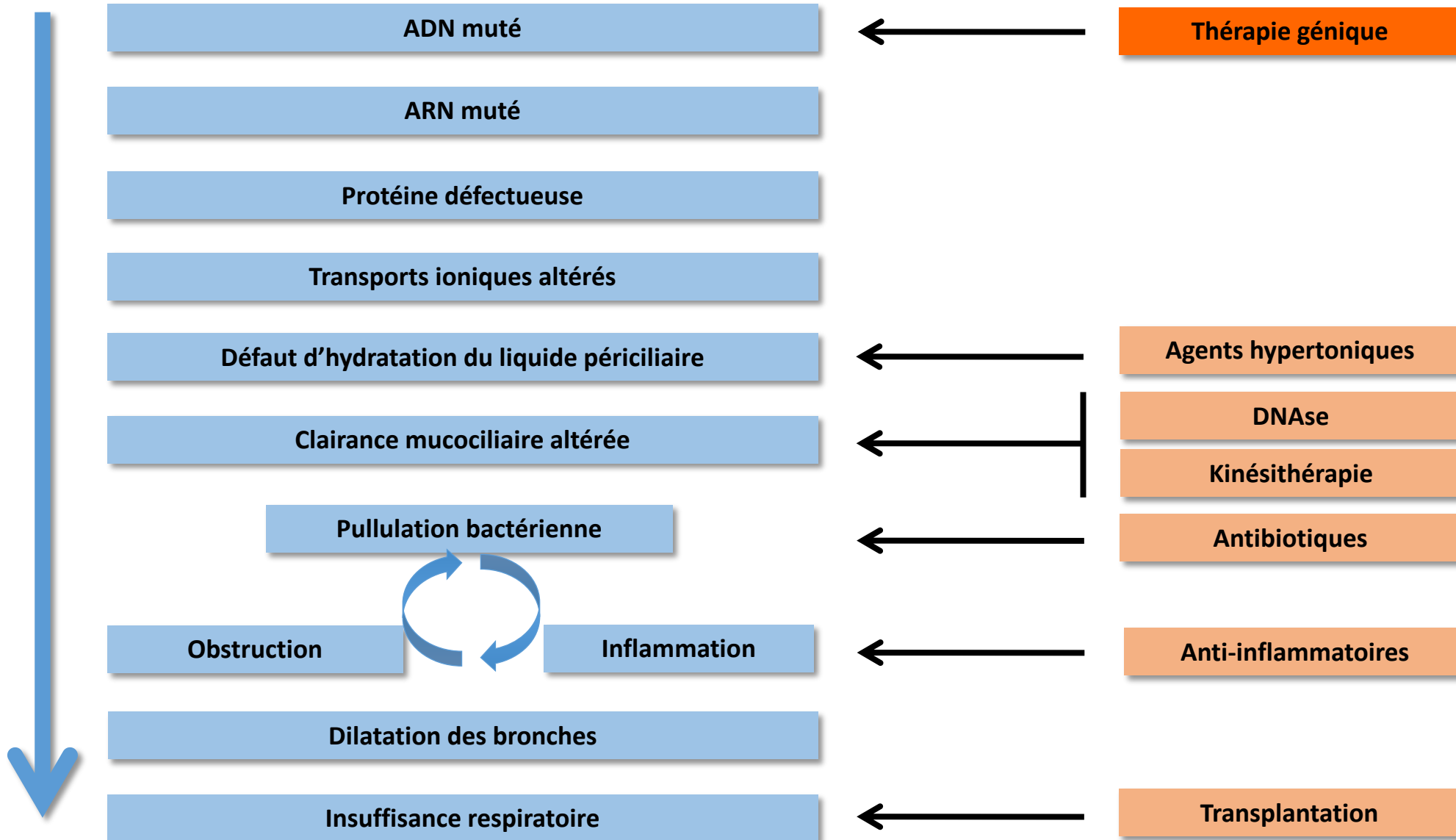
- Canal chlorure
- Régulé par l'AMP_c
- Epithélium respiratoire, glandes sudoripares, pancréas, tube digestif, canaux biliaires, canaux déférents...
- ≈ 2000 mutations identifiées





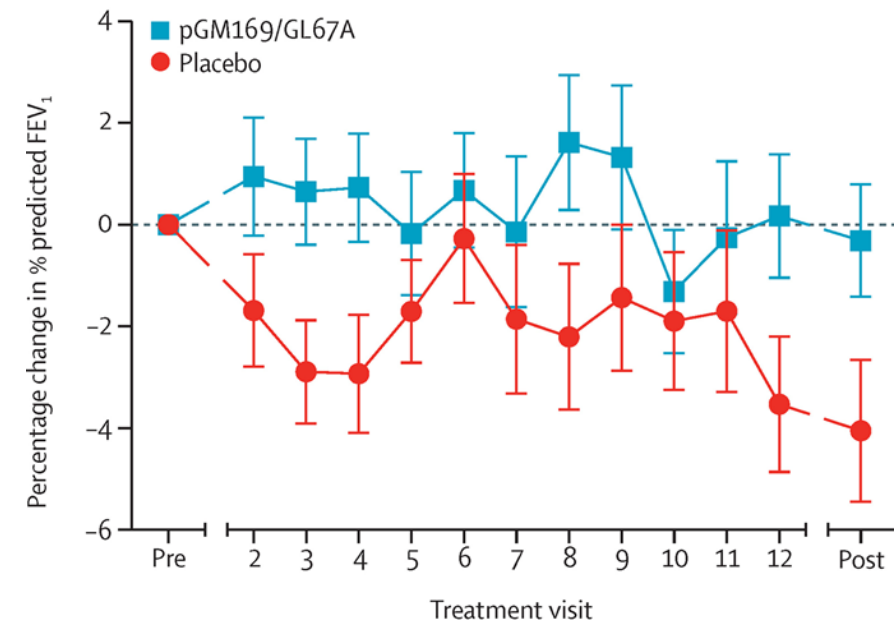
Espérance de vie : évolution

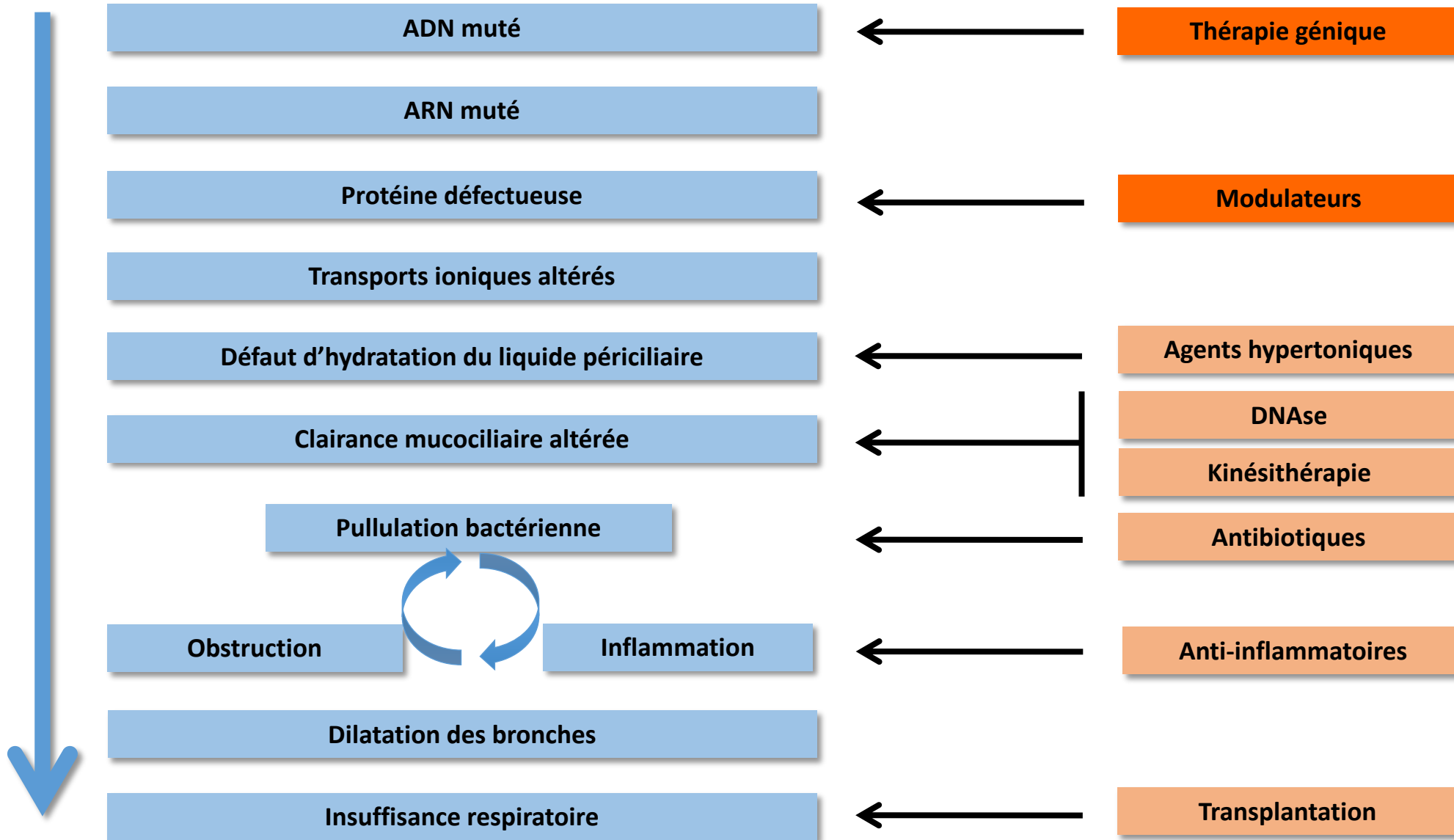




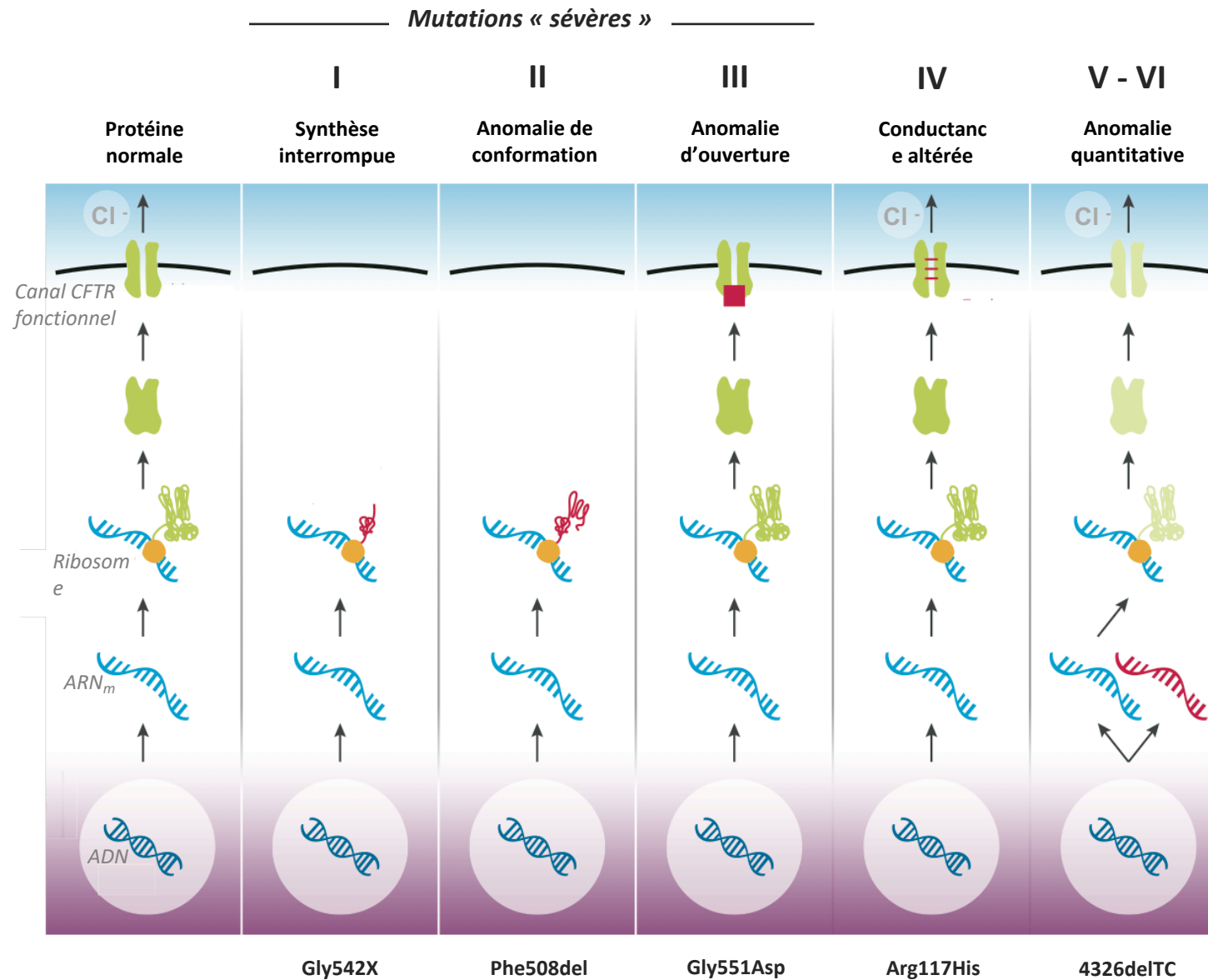
Thérapie génique

- 1989 : identification du gène
- années 90 : résultats *in vitro* prometteurs...
- ≈ 40 essais cliniques !
- limite principale : vecteur (efficacité, innocuité) et pérennité de l'expression du gène corrigé
- 2015 : essai phase 2b : résultats modérés ¹
- autres essais en cours
- perspectives :
 - *CRISPR-Cas9* (« ciseaux moléculaires »)
 - Cellules souches pluripotentes
- espoir : traitement indépendant des mutations...

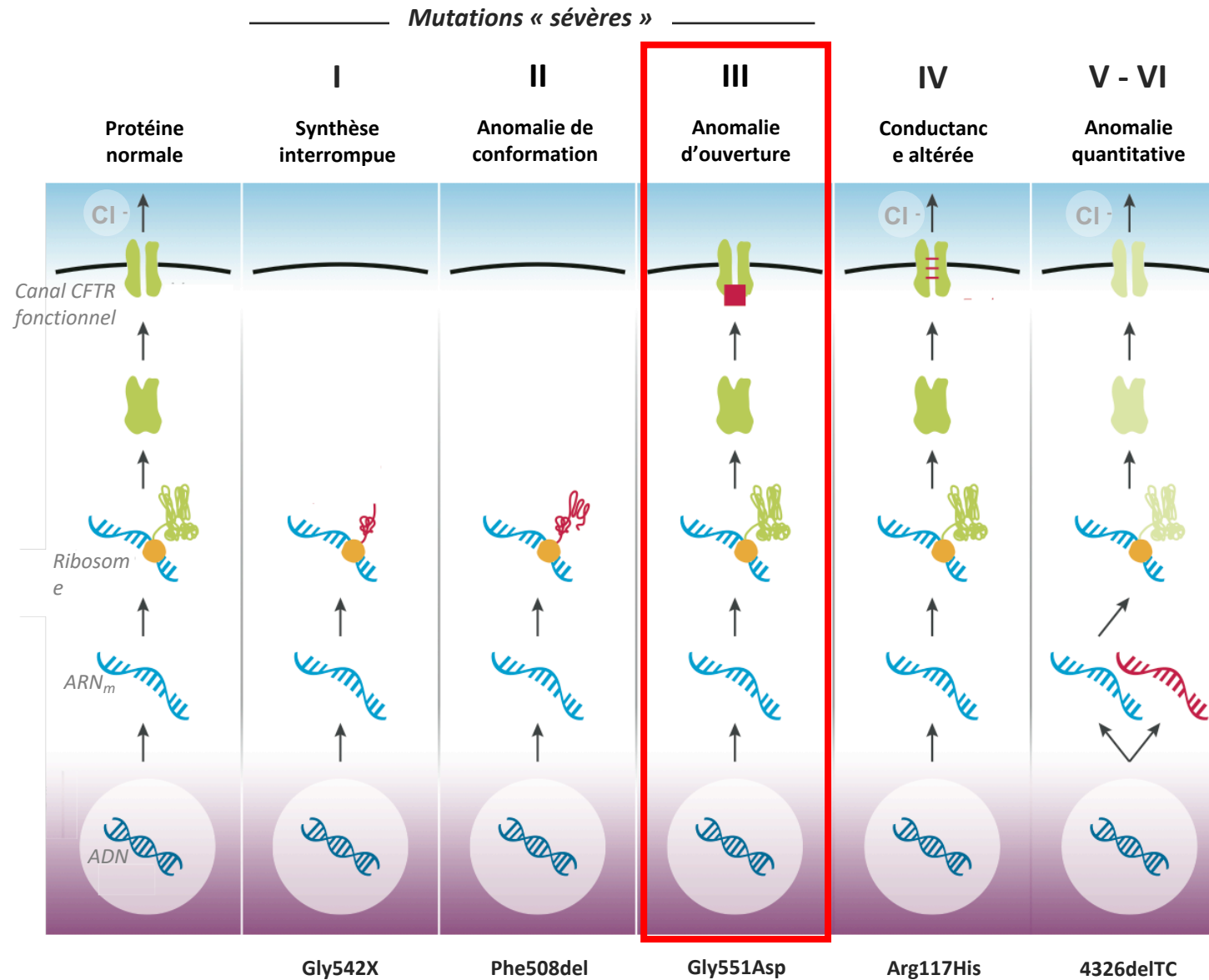




Classes de mutations

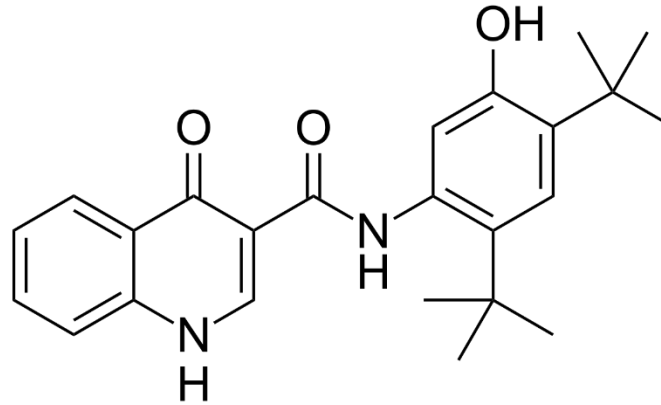


Modulateurs : Ivacaftor (KALYDECO®)



≈ 6% des patients

Modulateurs : Ivacaftor (KALYDECO®)



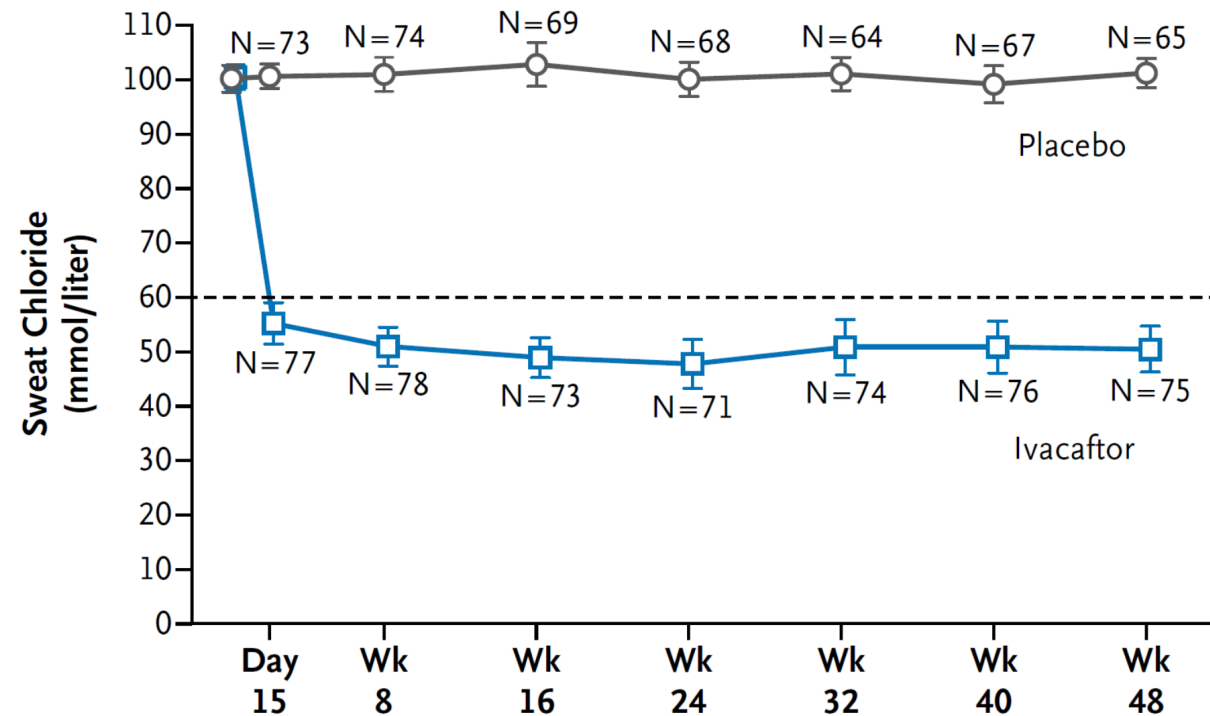
- Identification par criblage haut débit
- Fixation au domaine transmembranaire de CFTR
- Stabilise la conformation « ouverte » du canal (« **potentiateur** »)
- Indications : Gly551Asp + autres mutations de classe III (« gating ») + Arg117His (cl. IV)
- 150 mg x2/j PO

Modulateurs : Ivacaftor (KALYDECO®)

A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the *G551D* Mutation

Bonnie W. Ramsey, M.D., Jane Davies, M.D., M.B., Ch.B., N. Gerard McElvaney, M.D., Elizabeth Tullis, M.D.,
Scott C. Bell, M.B., B.S., M.D., Pavel Dřevínek, M.D., Matthias Griese, M.D., Edward F. McKone, M.D.,
Claire E. Wainwright, M.D., M.B., B.S., Michael W. Konstan, M.D., Richard Moss, M.D., Felix Ratjen, M.D., Ph.D.,
Isabelle Sermet-Gaudelus, M.D., Ph.D., Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., Qunming Dong, Ph.D., Sally Rodriguez, M.S.,
Karl Yen, M.D., Claudia Ordoñez, M.D., and J. Stuart Elborn, M.D., for the VX08-770-102 Study Group*

- Test de la sueur :

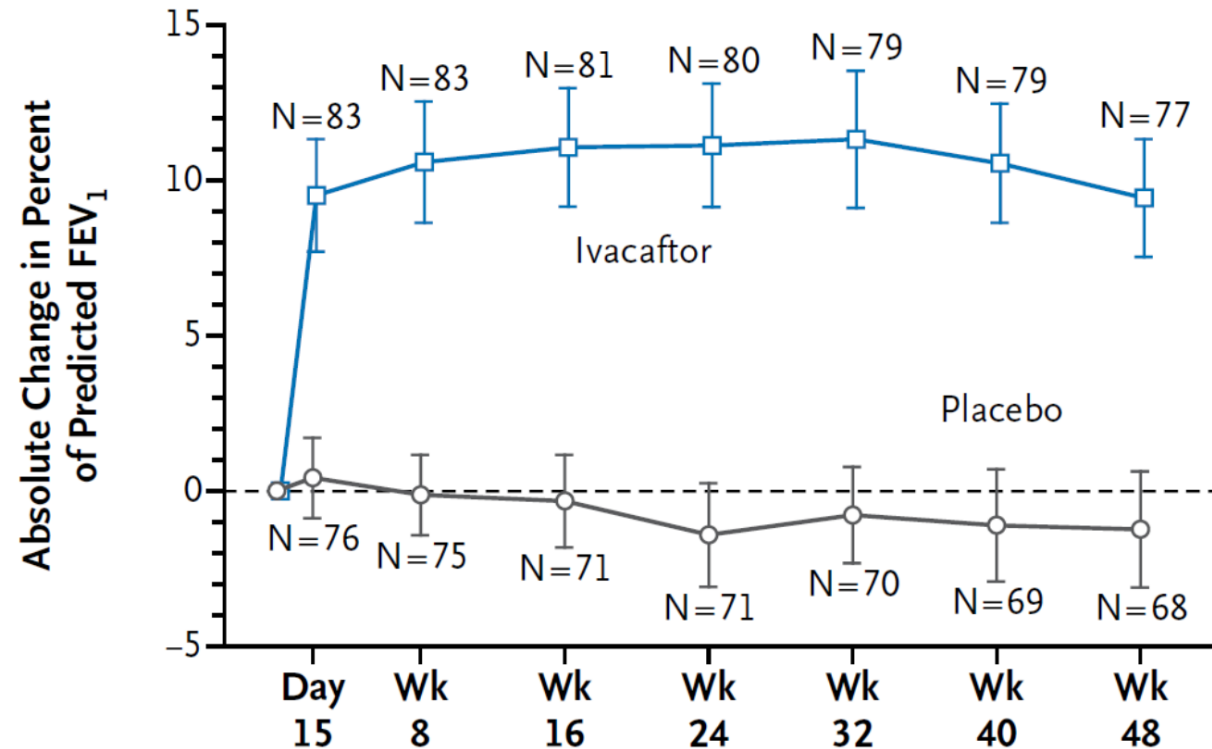


Modulateurs : Ivacaftor (KALYDECO®)

A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the *G551D* Mutation

Bonnie W. Ramsey, M.D., Jane Davies, M.D., M.B., Ch.B., N. Gerard McElvaney, M.D., Elizabeth Tullis, M.D.,
Scott C. Bell, M.B., B.S., M.D., Pavel Dřevínek, M.D., Matthias Griesse, M.D., Edward F. McKone, M.D.,
Claire E. Wainwright, M.D., M.B., B.S., Michael W. Konstan, M.D., Richard Moss, M.D., Felix Ratjen, M.D., Ph.D.,
Isabelle Sermet-Gaudelus, M.D., Ph.D., Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., Qunming Dong, Ph.D., Sally Rodriguez, M.S.,
Karl Yen, M.D., Claudia Ordoñez, M.D., and J. Stuart Elborn, M.D., for the VX08-770-102 Study Group*

- VEMS :

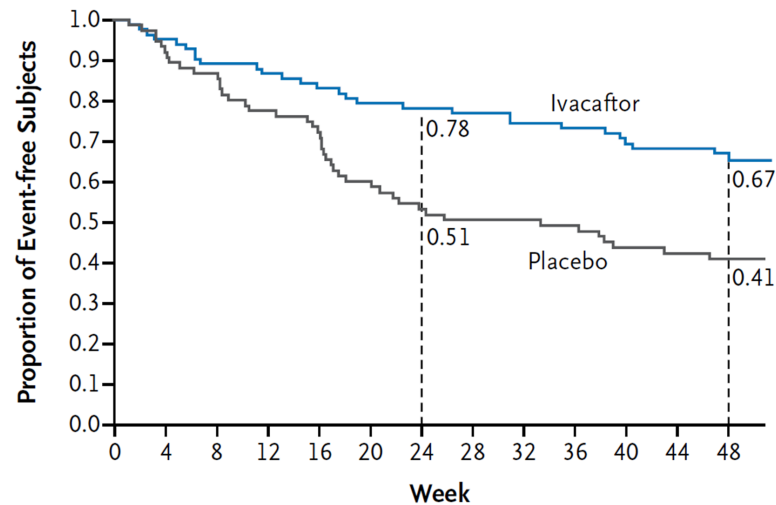


Modulateurs : Ivacaftor (KALYDECO®)

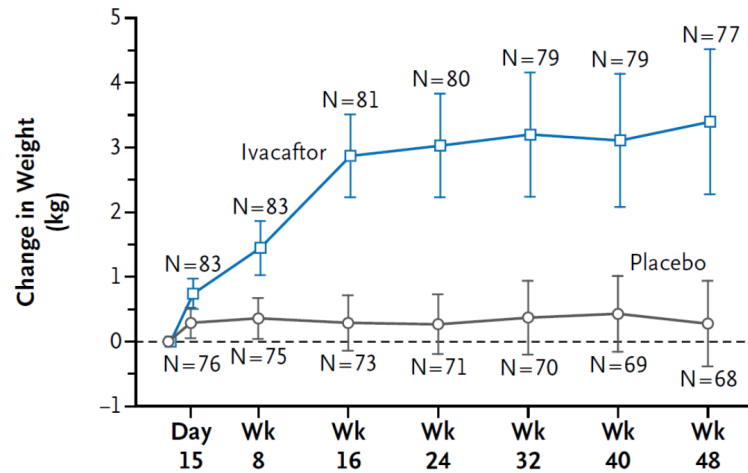
A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the *G551D* Mutation

Bonnie W. Ramsey, M.D., Jane Davies, M.D., M.B., Ch.B., N. Gerard McElvaney, M.D., Elizabeth Tullis, M.D.,
Scott C. Bell, M.B., B.S., M.D., Pavel Dřevínek, M.D., Matthias Griesse, M.D., Edward F. McKone, M.D.,
Claire E. Wainwright, M.D., M.B., B.S., Michael W. Konstan, M.D., Richard Moss, M.D., Felix Ratjen, M.D., Ph.D.,
Isabelle Sermet-Gaudelus, M.D., Ph.D., Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., Qunming Dong, Ph.D., Sally Rodriguez, M.S.,
Karl Yen, M.D., Claudia Ordoñez, M.D., and J. Stuart Elborn, M.D., for the VX08-770-102 Study Group*

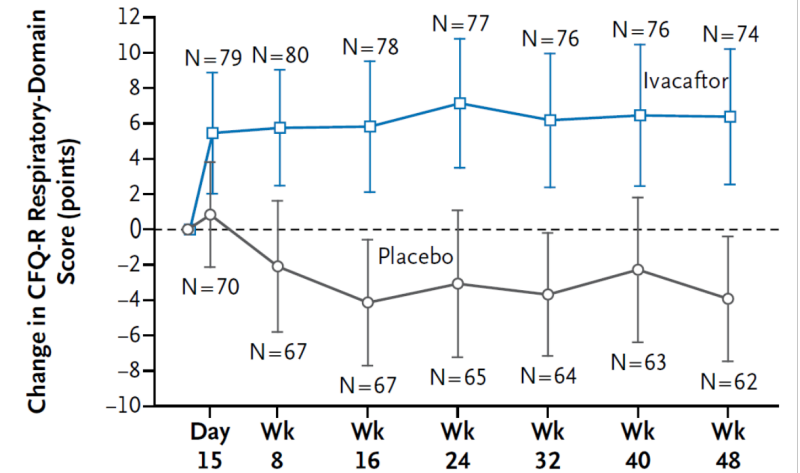
- Exacerbations :



- Poids :



- Qualité de vie :



Modulateurs : Ivacaftor (KALYDECO®)

Journal of Cystic Fibrosis 13 (2014) 674–680

Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-*G551D* gating mutation

Kris De Boeck ^{a,*}, Anne Munck ^b, Seth Walker ^c, Albert Faro ^d, Peter Hiatt ^e,
Geoffrey Gilmartin ^f, Mark Higgins ^f

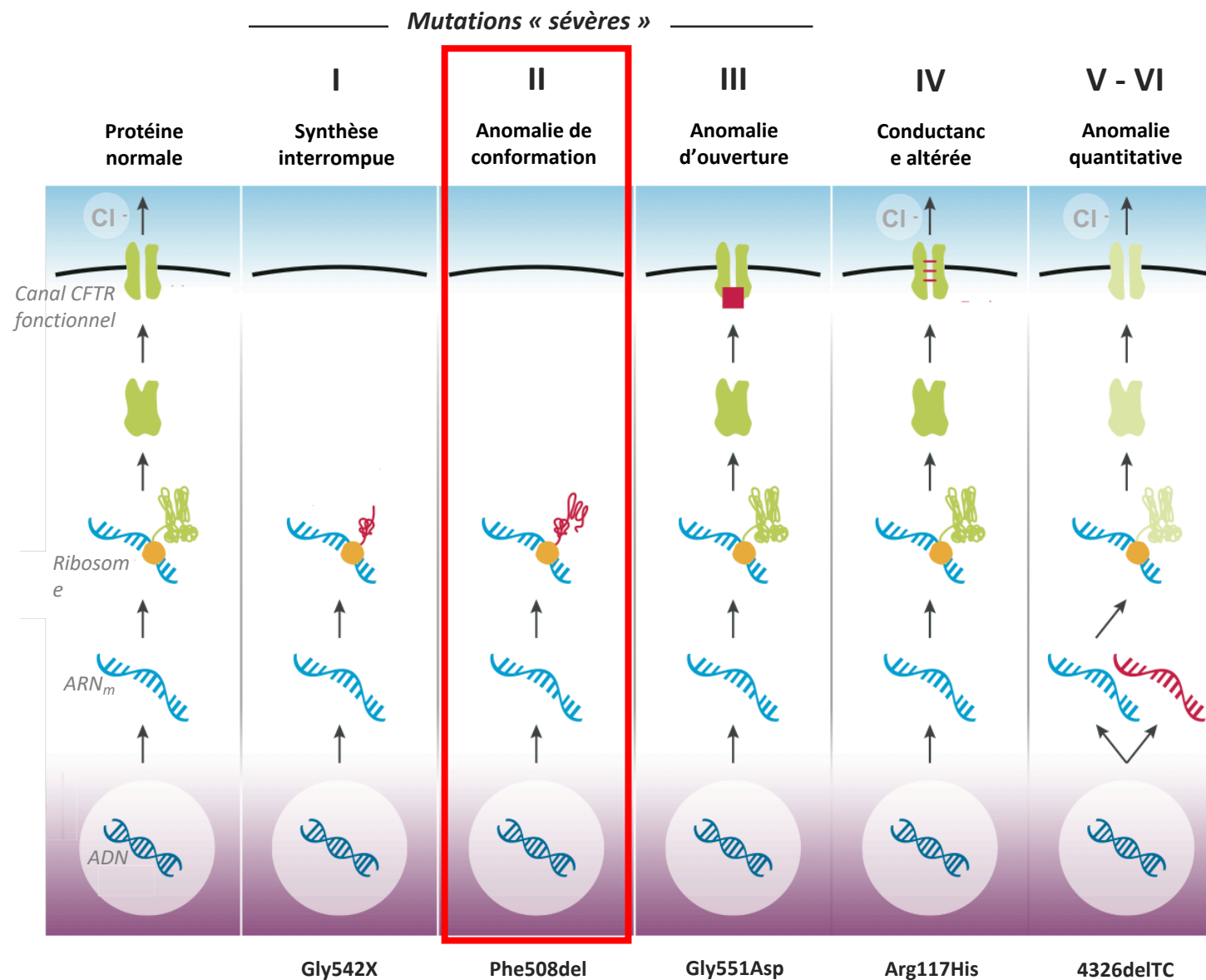
AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 187 2013

Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a *G551D* Mutation

Jane C. Davies^{1,2}, Claire E. Wainwright³, Gerard J. Canny⁴, Mark A. Chilvers⁵, Michelle S. Howenstine⁶, Anne Munck⁷, Jochen G. Mainz⁸, Sally Rodriguez⁹, Hailong Li⁹, Karl Yen⁹, Claudia L. Ordoñez⁹, and Richard Ahrens¹⁰; on behalf of the VX08-770-103 (ENVISION) Study Group

- 2012 : 1^{ère} AMM
- A ce jour : **AMM pour patients ≥ 2 ans, mutation « gating » ou Arg117His**

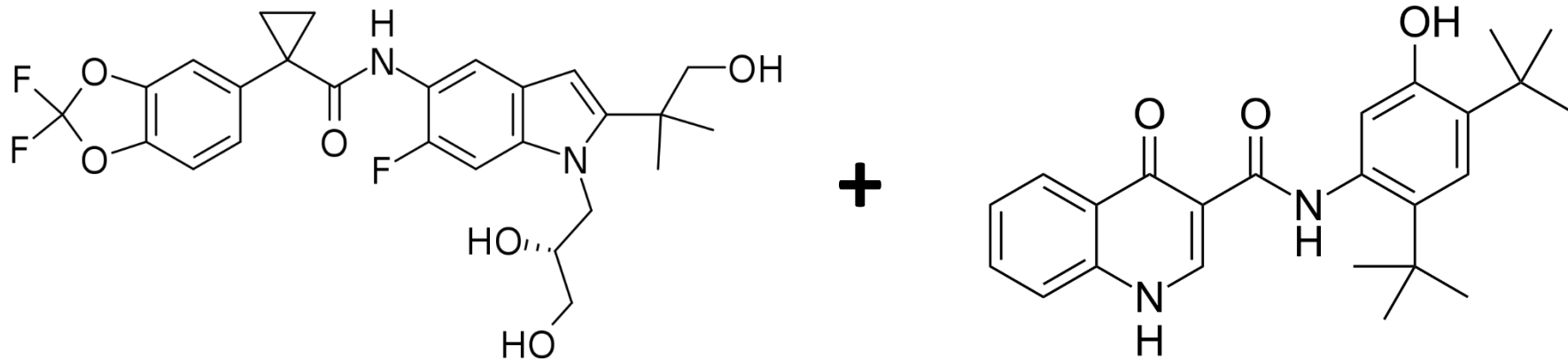
Modulateurs : Lumacaftor - Ivacaftor (ORKAMBI®)



Hétérozygotes :
≥ 80 % des patients

Homozygotes :
≈ 50 % des patients

Modulateurs : Lumacaftor - Ivacaftor (ORKAMBI®)



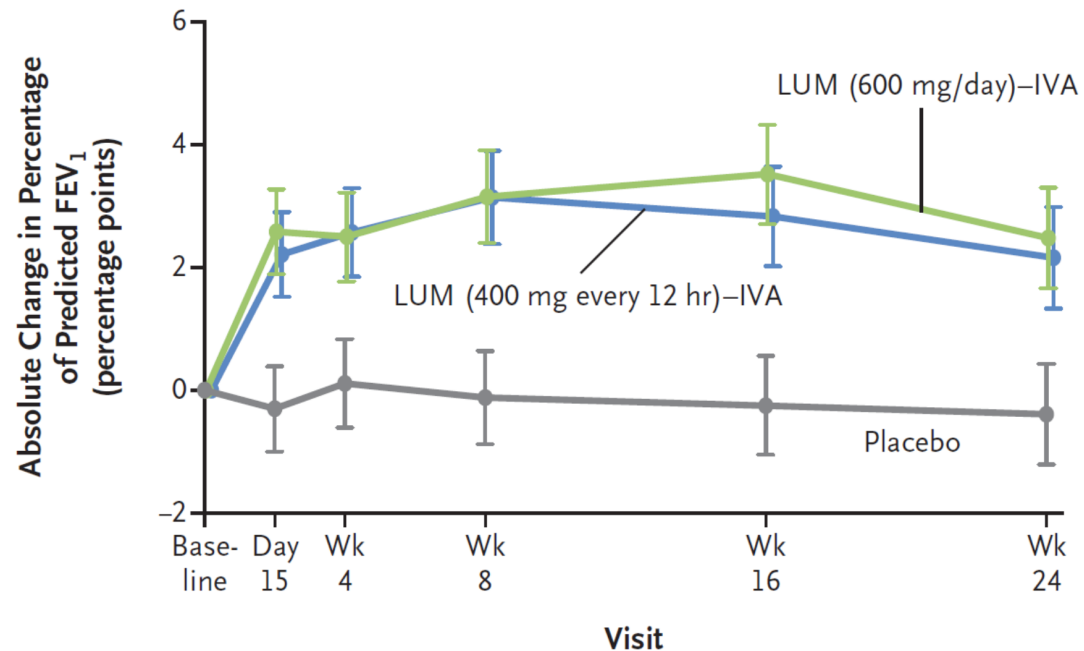
- Lumacaftor : corrige la conformation de la protéine → adressée à la membrane (« **correcteur** »)
- Associé à l'Ivacaftor (« **potentiateur** »)
- Indications : Phe508del homozygote
- 400/250 mg x2/j PO

Modulateurs : Lumacaftor - Ivacaftor (ORKAMBI®)

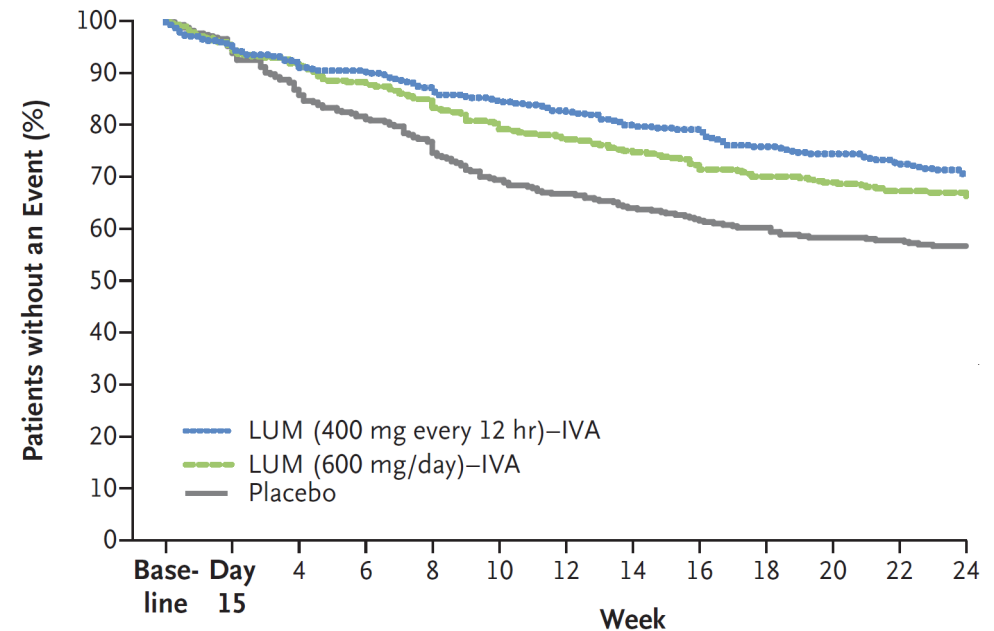
Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del *CFTR*

C.E. Wainwright, J.S. Elborn, B.W. Ramsey, G. Marigowda, X. Huang, M. Cipolli, C. Colombo, J.C. Davies, K. De Boeck, P.A. Flume, M.W. Konstan, S.A. McColley, K. McCoy, E.F. McKone, A. Munck, F. Ratjen, S.M. Rowe, D. Waltz, and M.P. Boyle, for the TRAFFIC and TRANSPORT Study Groups*

- VEMS :



- Exacerbations :



Modulateurs : Lumacaftor - Ivacaftor (ORKAMBI®)

Journal of Cystic Fibrosis 17 (2018) 228–235

Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for *F508del-CFTR*☆

Jennifer L. Taylor-Cousar ^{a,*}, Manu Jain ^b, Tara Lynn Barto ^c, Tarik Haddad ^d, Jeffrey Atkinson ^e, Simon Tian ^f, Rui Tang ^f, Gautham Marigowda ^f, David Waltz ^f, Joseph Pilewski ^g, on behalf of the VX14-809-106 Investigator Group

- 2015 : 1^{ère} AMM
- À ce jour : **AMM pour patients ≥ 6 ans, Phe508del homozygotes**
- **Effets secondaires respiratoires** : nombreuses interruptions / arrêts de traitement

Modulateurs : Tezacaftor - Ivacaftor (SYMKEVI®)

Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del

Jennifer L. Taylor-Cousar, M.D., Anne Munck, M.D., Edward F. McKone, M.D., Cornelis K. van der Ent, M.D., Ph.D., Alexander Moeller, M.D., Christopher Simard, M.D., Linda T. Wang, M.D., Edward P. Ingenito, M.D., Ph.D., Charlotte McKee, M.D., Yimeng Lu, Ph.D., Julie Lekstrom-Himes, M.D., and J. Stuart Elborn, M.D.

Tezacaftor–Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis

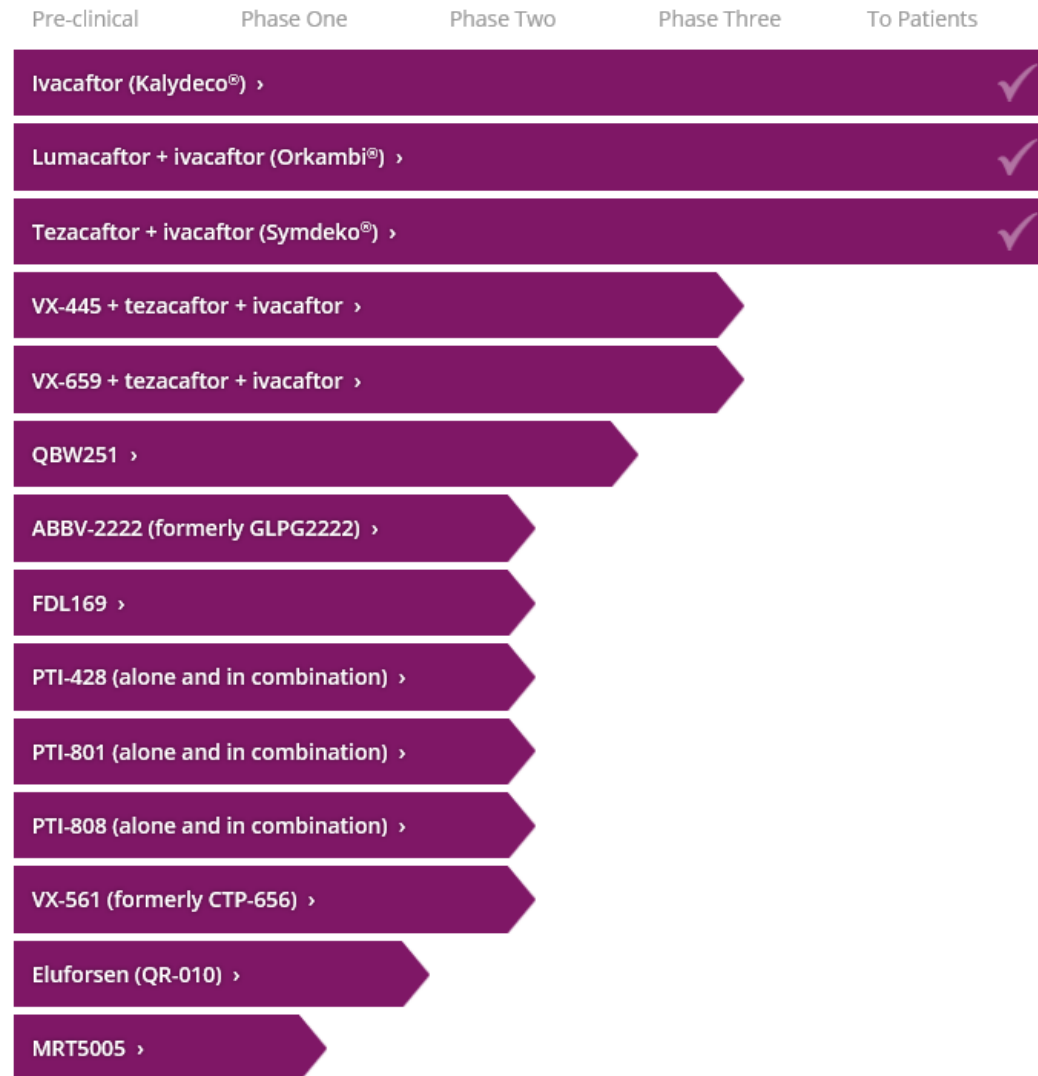
Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., Cori Daines, M.D., Felix C. Ringshausen, M.D., Eitan Kerem, M.D., John Wilson, F.R.A.C.P., Ph.D., Elizabeth Tullis, M.D., Nitin Nair, Ph.D., Christopher Simard, M.D., Linda Han, M.D., M.P.H., Edward P. Ingenito, M.D., Charlotte McKee, M.D., Julie Lekstrom-Himes, M.D., and Jane C. Davies, M.D., M.B., Ch.B.

- Effet comparable à Orkambi®
- Moins d'effets indésirables respiratoires
- Indiqué pour Phe508del homozygotes **et** certaines mutations « résiduelles »
- AMM européenne 2018

1 – Taylor – Cousar, N Engl J Med 2017

2 – Rowe, N Engl J Med 2017

Modulateurs : essais en cours



Source : cff.org

Modulateurs : Trithérapies

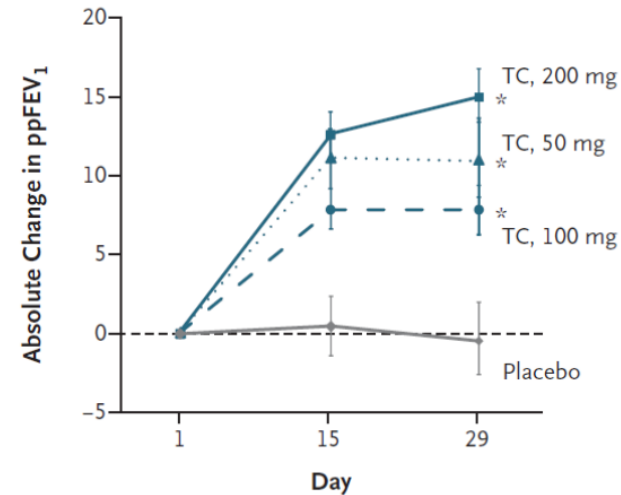
VX-445–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles

Dominic Keating, M.D., Gautham Marigowda, M.D., Lucy Burr, Ph.D., Cori Daines, M.D., Marcus A. Mall, M.D., Edward F. McKone, M.D., Bonnie W. Ramsey, M.D., Steven M. Rowe, M.D., M.S.P.H., Laura A. Sass, M.D., Elizabeth Tullis, M.D., Charlotte M. McKee, M.D., Samuel M. Moskowitz, M.D., Sarah Robertson, Pharm.D., Jessica Savage, M.D., Christopher Simard, M.D., Fredrick Van Goor, Ph.D., David Waltz, M.D., Fengjuan Xuan, Ph.D., Tim Young, Ph.D., and Jennifer L. Taylor-Cousar, M.D., M.S.C.S., for the VX16-445-001 Study Group*

VX-659–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles

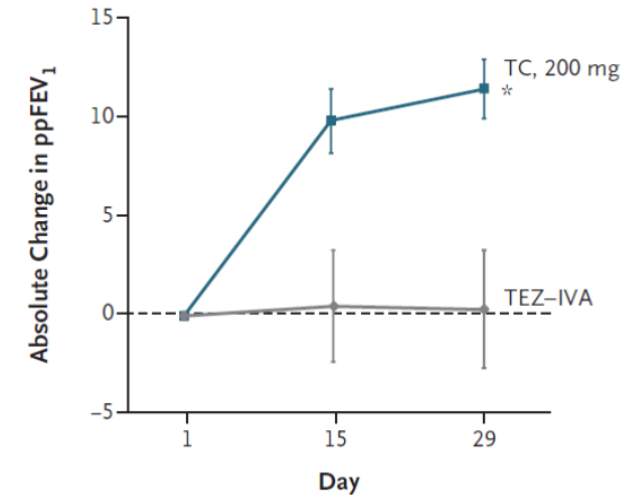
J.C. Davies, S.M. Moskowitz, C. Brown, A. Horsley, M.A. Mall, E.F. McKone, B.J. Plant, D. Prais, B.W. Ramsey, J.L. Taylor-Cousar, E. Tullis, A. Uluer, C.M. McKee, S. Robertson, R.A. Shilling, C. Simard, F. Van Goor, D. Waltz, F. Xuan, T. Young, and S.M. Rowe, for the VX16-659-101 Study Group*

A Phe508del–Minimal Function



No.			
TC, 200 mg	21	19	21
TC, 100 mg	22	21	21
TC, 50 mg	10	9	10
Placebo	12	10	10

B Phe508del–Phe508del



No.			
TC, 200 mg	21	18	21
TEZ–IVA	7	6	5

1 – Keating, N Engl J Med 2018

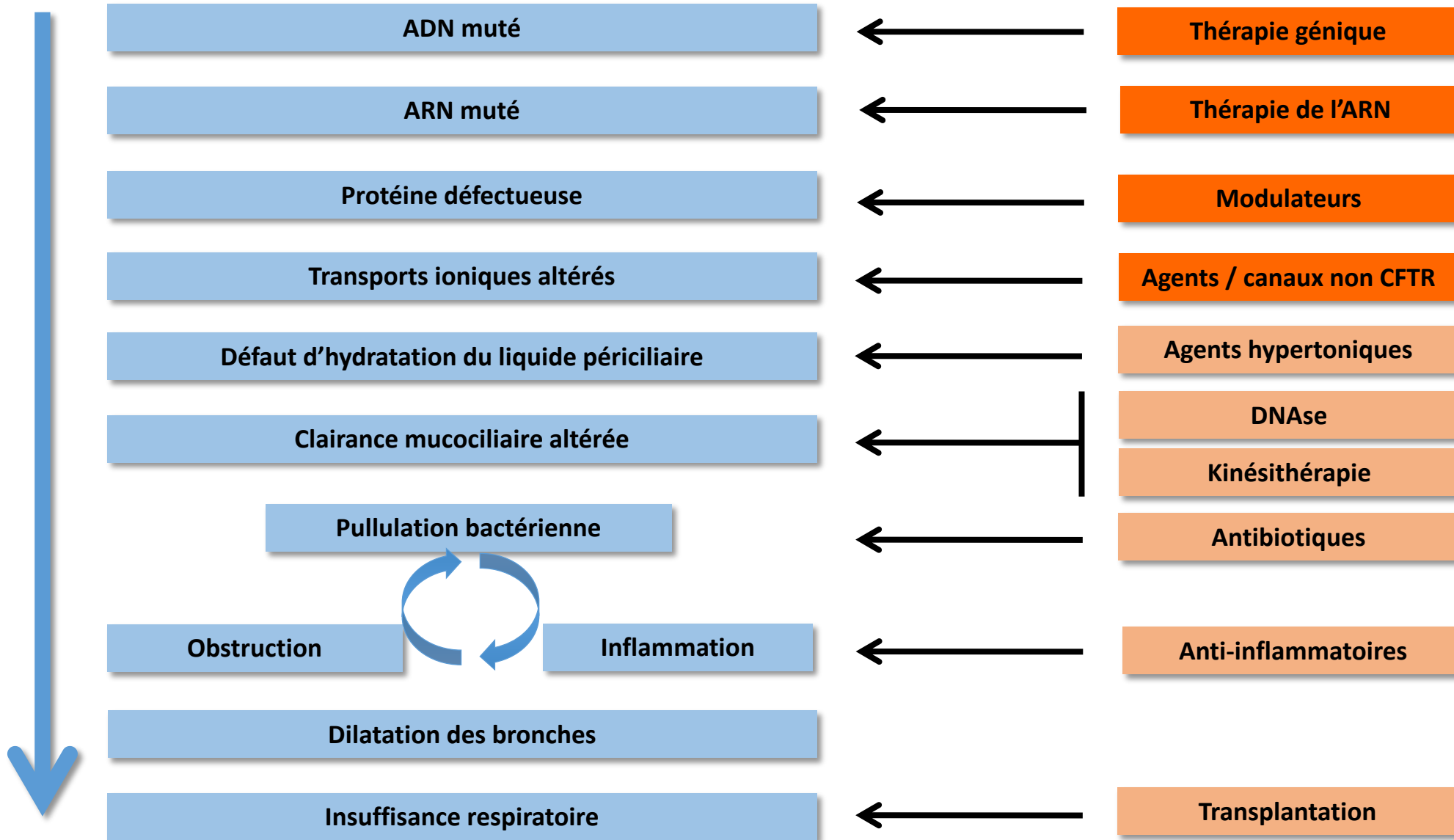
2 – Davies, N Engl J Med 2018

Modulateurs de CFTR : perspectives

- **Elargissement des indications** des modulateurs existants
- Développement de modulateurs **plus efficaces** et mieux tolérés
- **Combinaisons** de modulateurs
- Développement de modulateurs pour **toutes les classes de mutations** (classe I...)
- Administration **plus précoce** : empêcher le développement de la maladie ?

- Vers une **médecine personnalisée**
ex. : tests *ex vivo* sur organoïdes (projet HIT-CF pour mutations rares ¹)

- Coût +++ : ≈ 200000 € / an / patient...



Progrès dans les domaines « conventionnels »

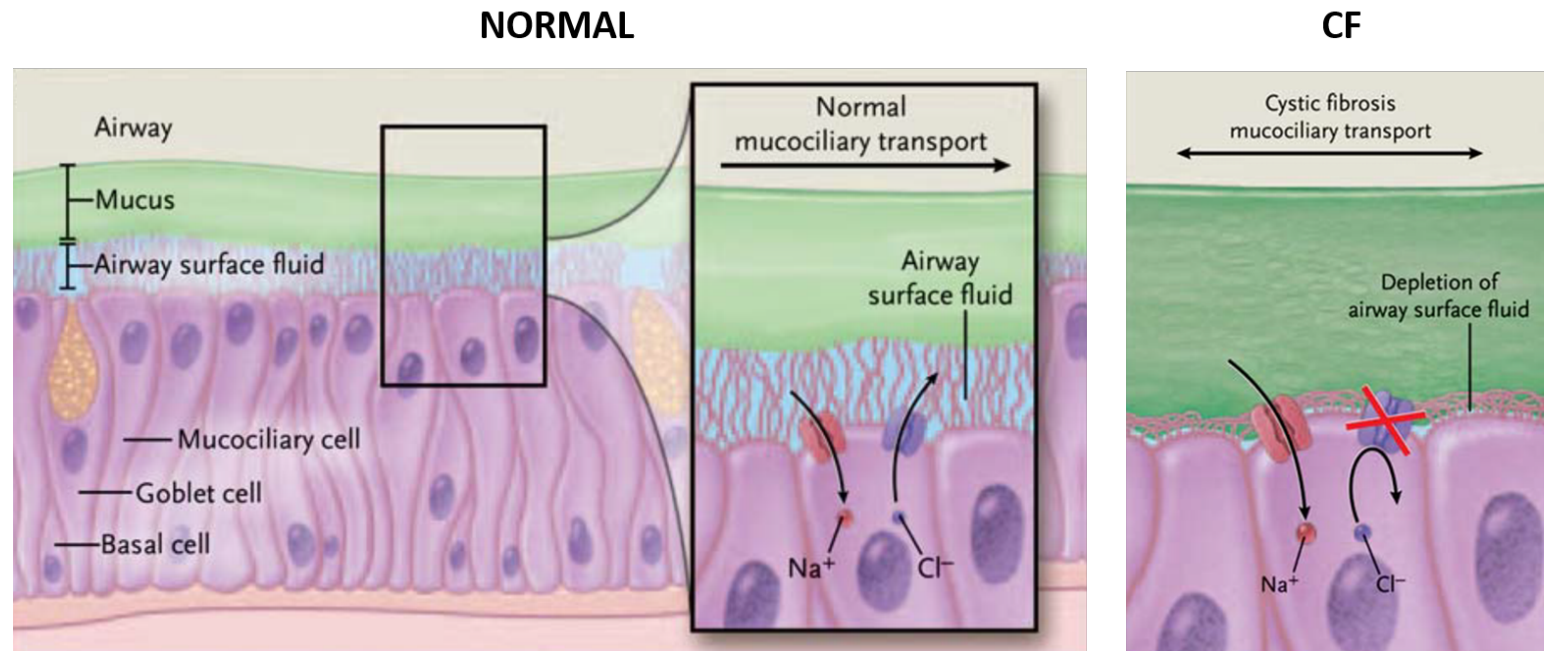
- Nouveaux **antibiotiques IV** anti-*Pseudomonas*
- Nouveaux traitements **antibiotiques inhalés**
- Nouveaux outils et techniques pour le **drainage bronchique**
- Prise en charge **pluridisciplinaire** (pneumologue, diabétologue, hépatologue, gynécologue, kinésithérapeute, diététicien, psychologue,)
- Meilleur **accès à la transplantation**
- Progrès des **résultats** de la transplantation
 - Cohorte Foch 2011 – 2014 ¹ : survie à 5 ans : 83 % !

Conclusion

- Progrès majeurs, réalisés et à venir
- Changement du paysage de la maladie
- MAIS :
 - Implications économiques
 - **Comorbidités...**

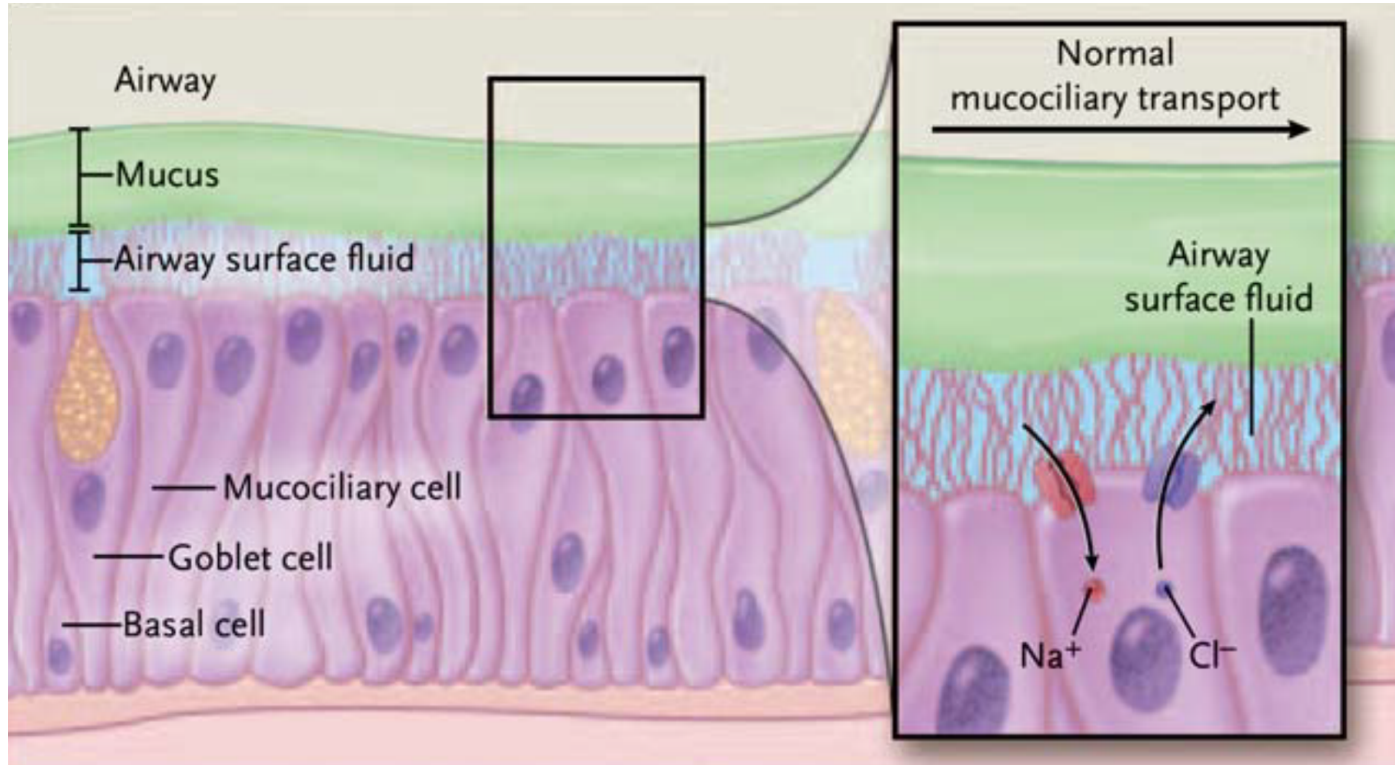
Merci de votre attention

Classes de mutations

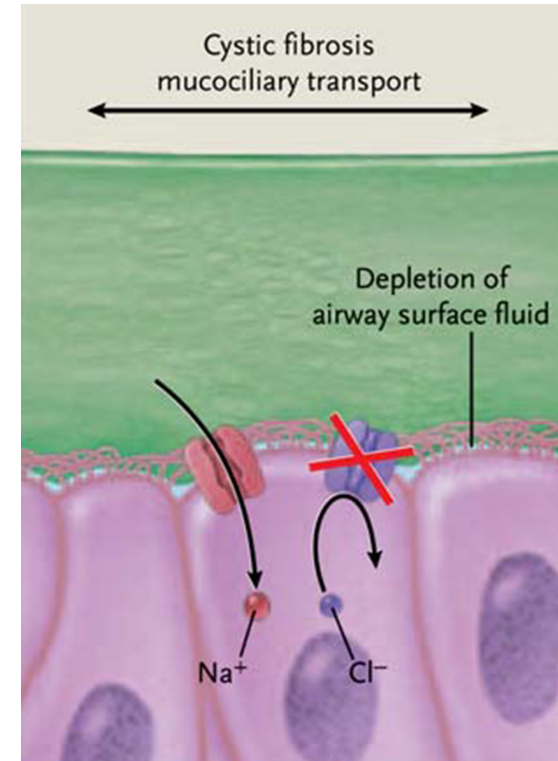


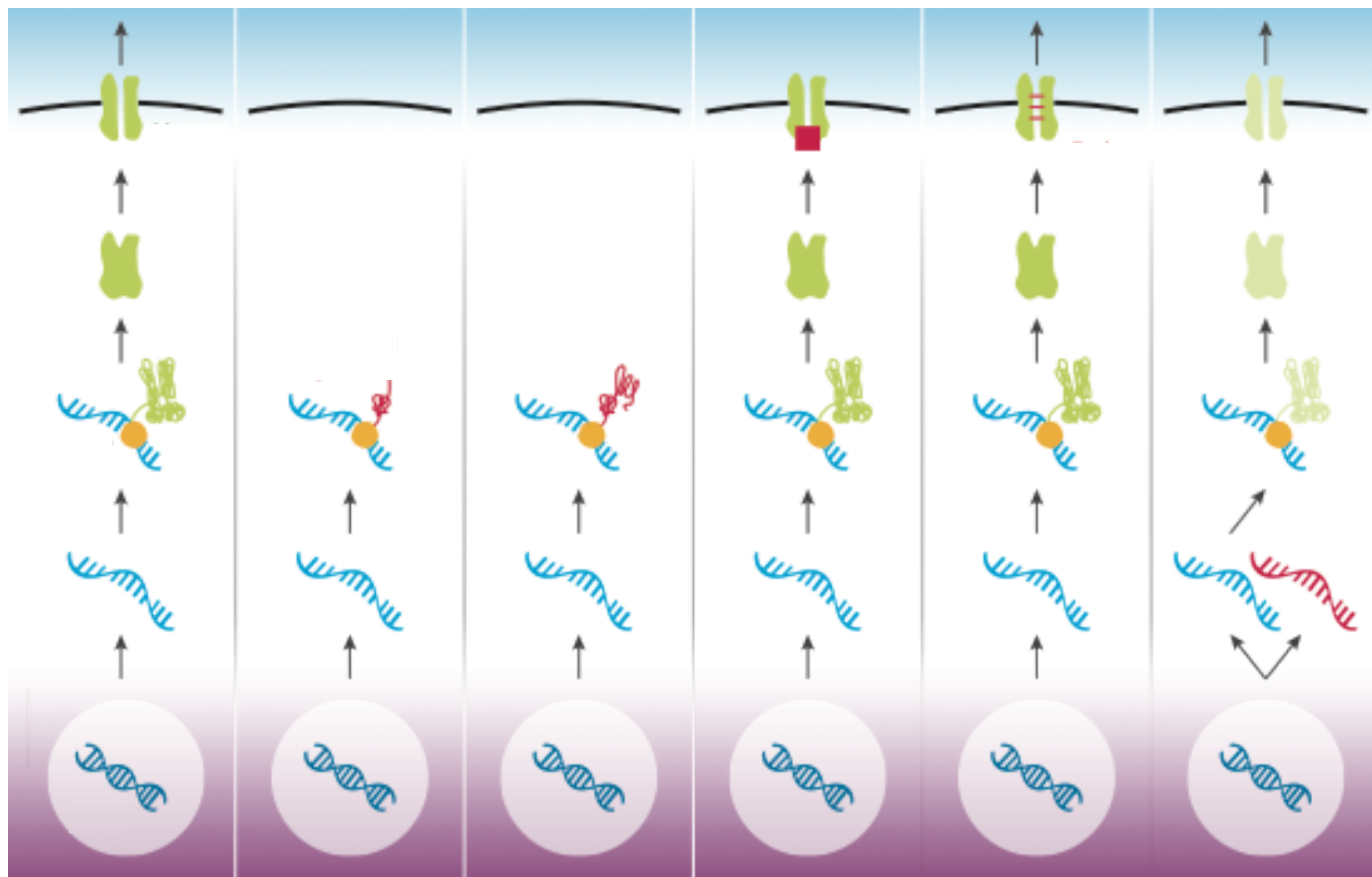
Classes de mutations

NORMAL



CF





Mutations « sévères »

