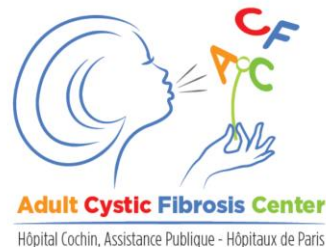




Nouvelles thérapeutiques dans la mucoviscidose

Pr Pierre-Régis Burgel

**Centre de Référence Maladies Rares Mucoviscidose
Site coordonnateur, Hôpital Cochin**



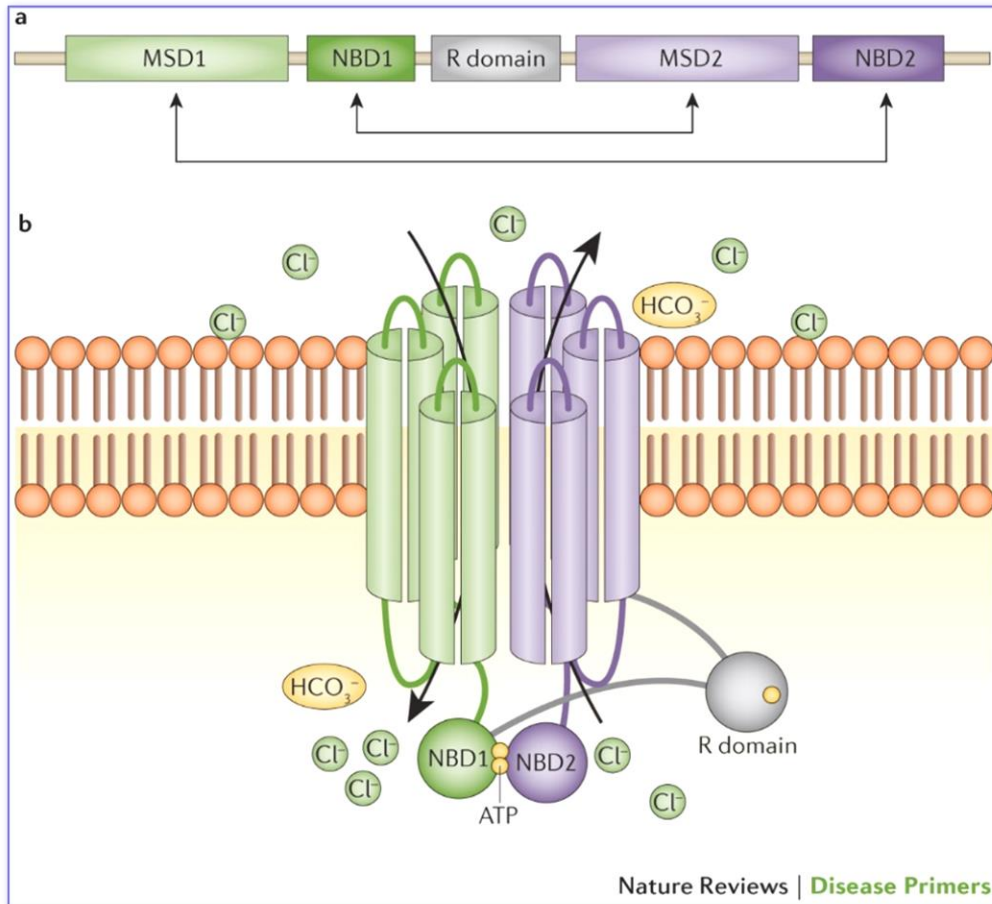
Lien d'intérêt



- I have the following, real or perceived direct or indirect conflicts of interest that relate to this presentation: **Vertex**
- Other conflicts of interest

Affiliation / financial interest	Nature of conflict / commercial company name
Tobacco-industry and tobacco corporate affiliate related conflict of interest	None
Grants/research support (to myself, my institution or department):	GSK, Vertex
Honoraria or consultation fees:	Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Insmmed, Novartis, Pfizer, Vertex, Zambon
Participation in a company sponsored bureau:	None
Stock shareholder:	None
Spouse/partner – conflict of interest (as above):	None
Other support or other potential conflict of interest:	None

Protéine CFTR



Canal chlorure régulé par l'AMP cyclique

- Multiples fonctions: chlorures, bicarbonates

- Exprimé à la membrane des cellules :

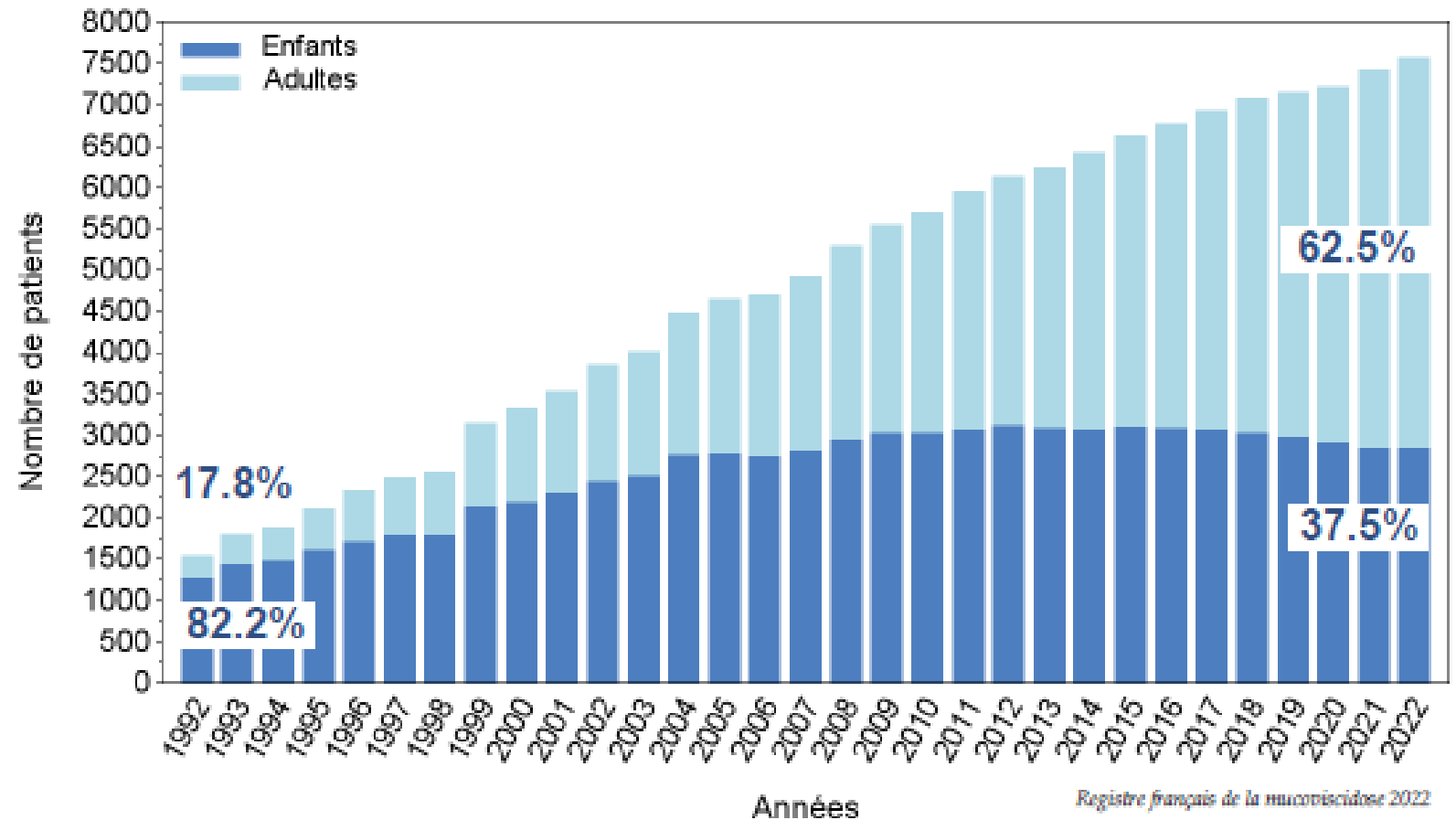
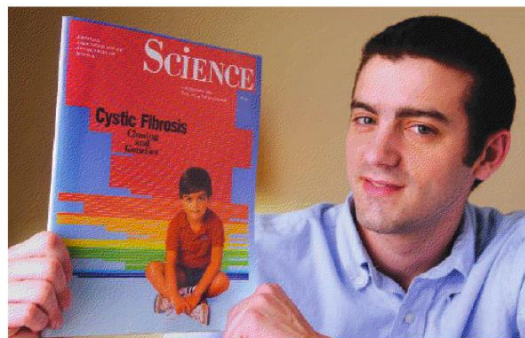
- • glandes sudoripares
- • voies aériennes
- • pancréas
- • tube digestif
- • canaux biliaires
- • canaux déférents
- • col utérin
- • rein...

La population des patients mucoviscidosiques en France

1989

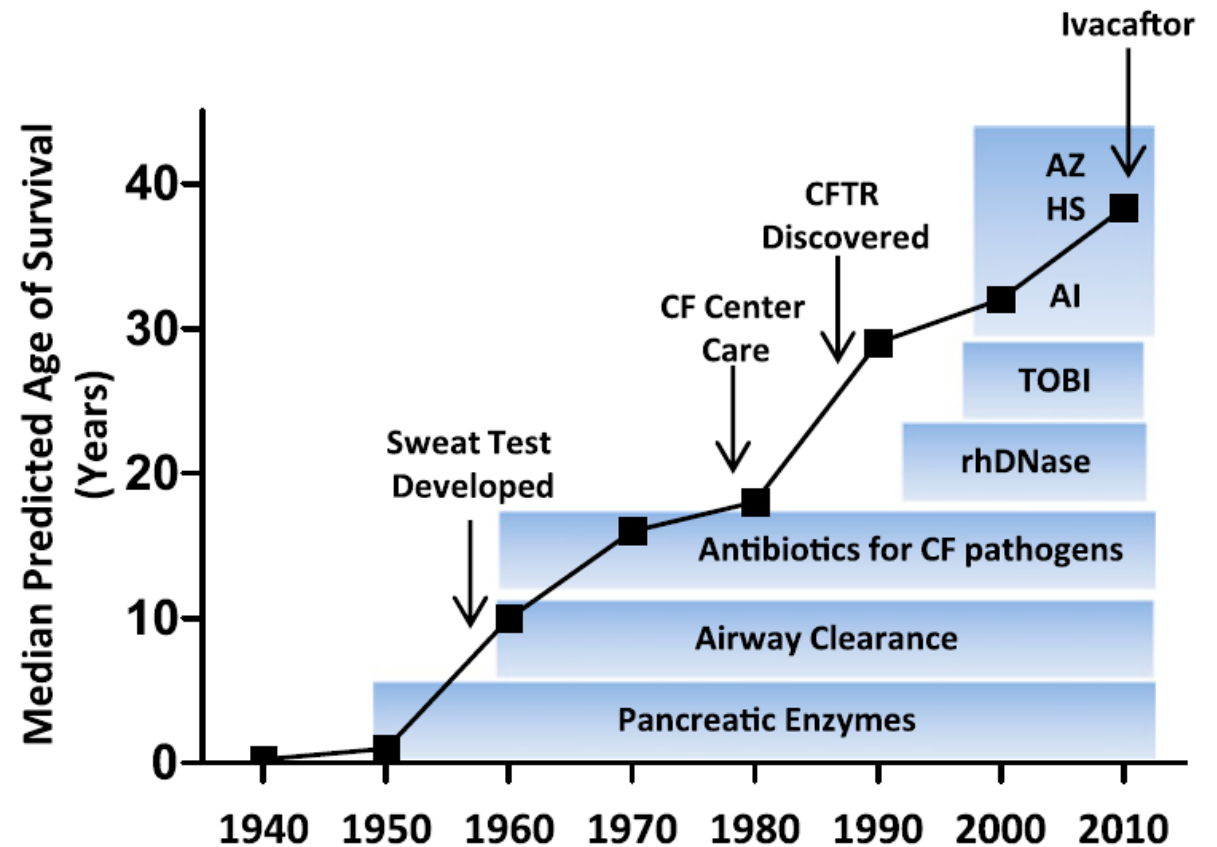


2009

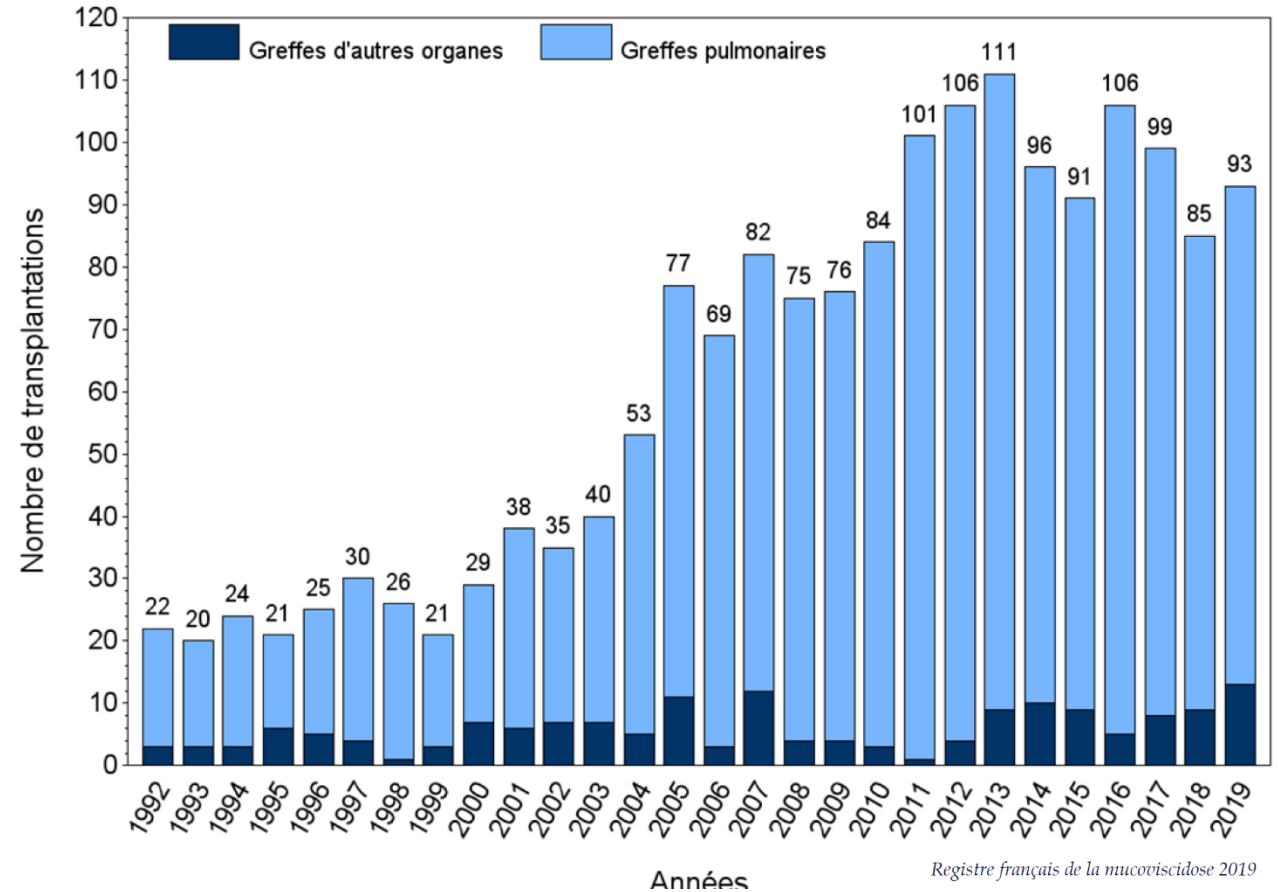


Cystic fibrosis: traitements classiques et espérance de vie

- *Clancy & Jain, AJRCCM
2012;186:593-7*



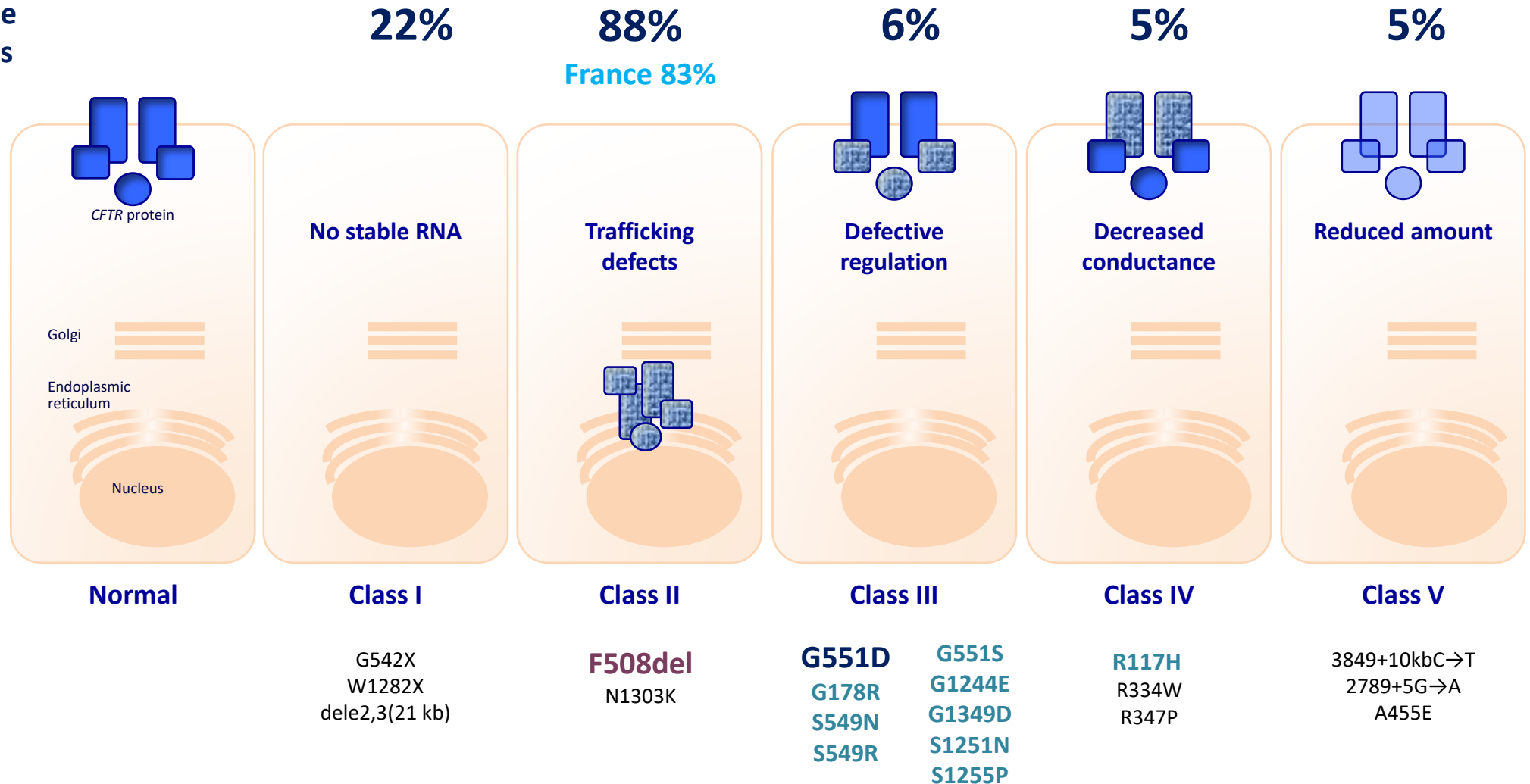
Transplantation pour mucoviscidose



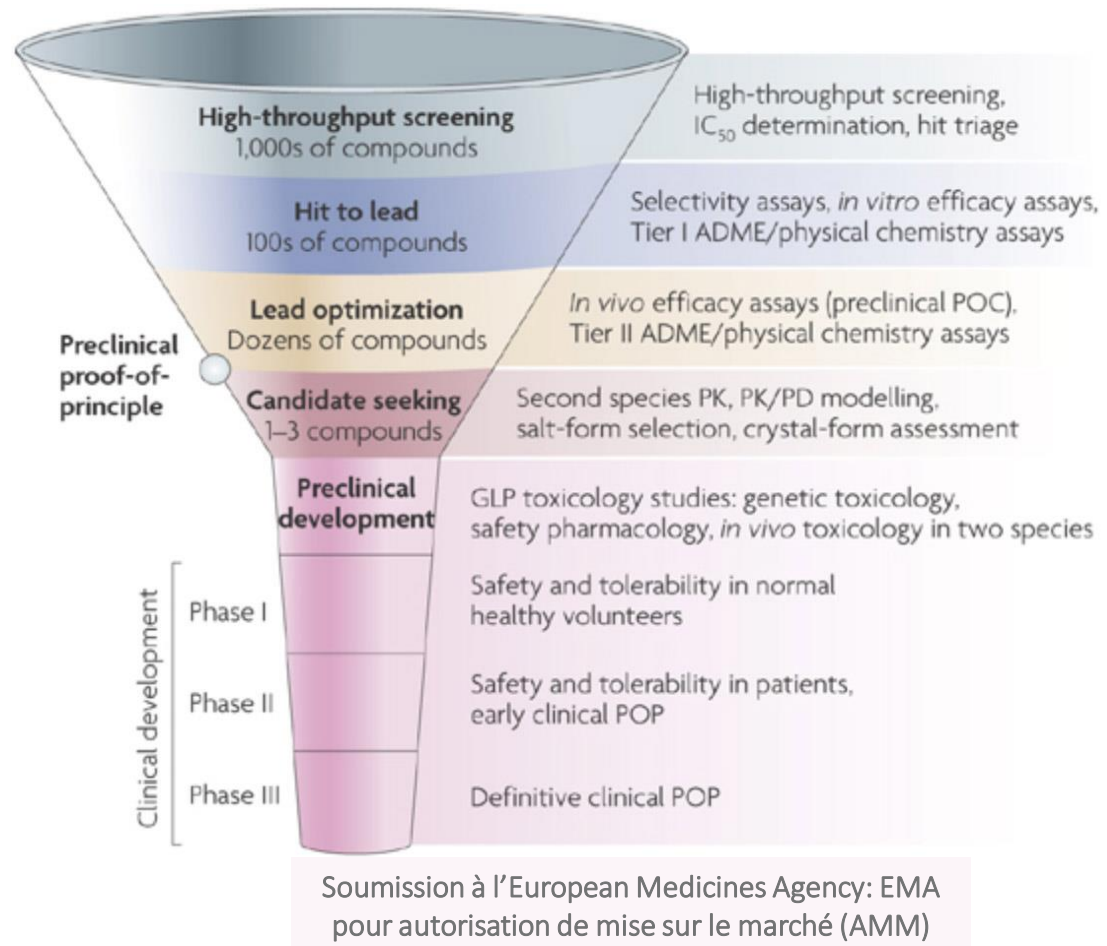
Environ 1/3 des indications de greffe pulmonaire en France

CFTR Mutations: classification and effets sur la fonction de la protéine CFTR protein

% of people with CF
who have at least one
mutation in that class



Développement médicamenteux et mucoviscidose



Screening à haut débit plusieurs milliers de molécules testées par jour: "hit"

Modèles cellulaires développés par laboratoires académiques

Optimisation du "hit"

Etudes pré-cliniques d'efficacité et de toxicité: *in vitro* et chez l'animal

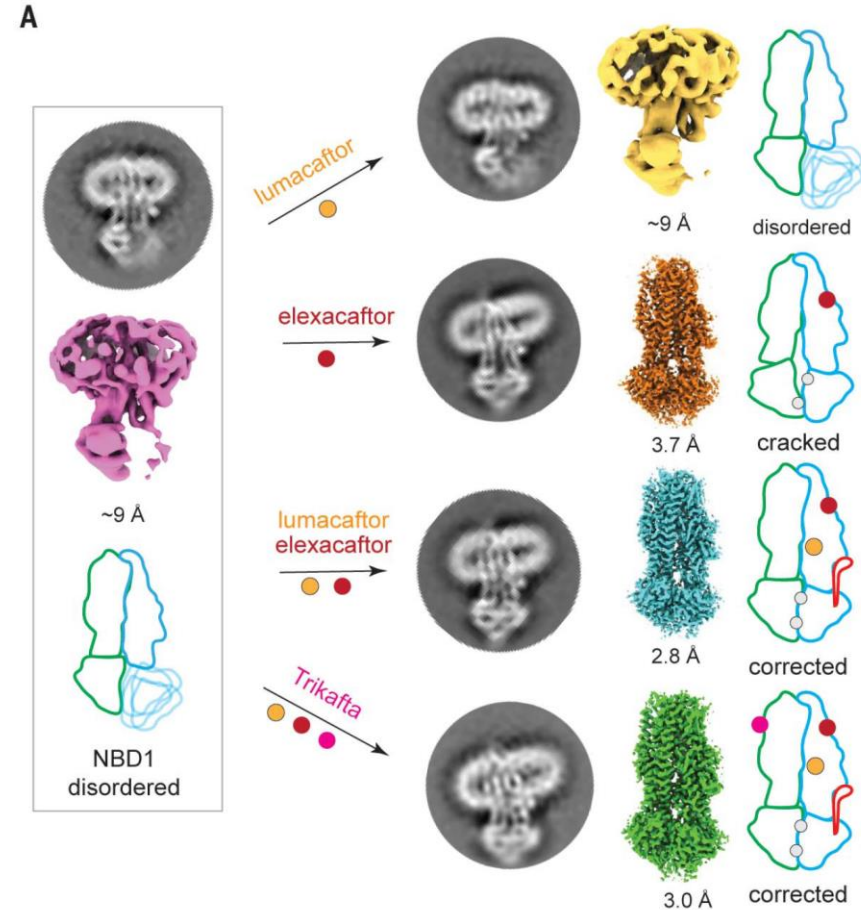
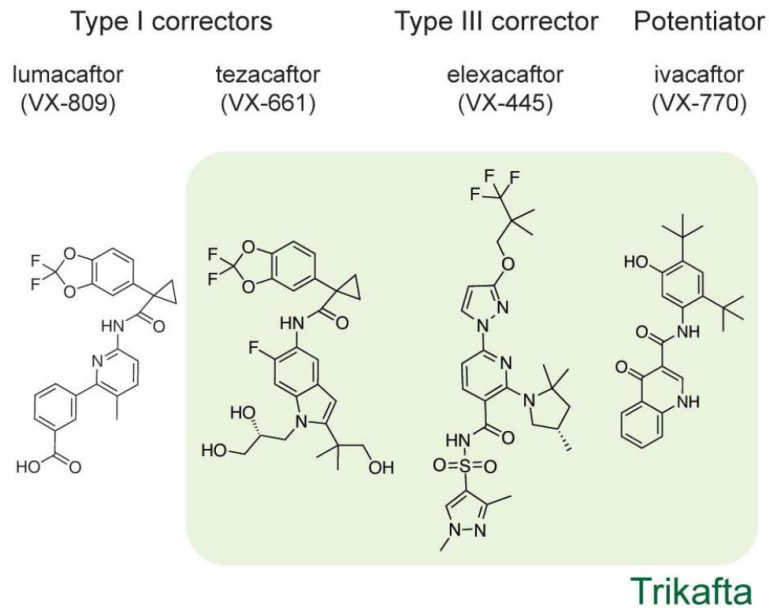
Etudes cliniques:
Centres médicaux spécialisés
Registres nationaux
Critères de jugement des essais cliniques
Réseaux internationaux de recherche clinique
Associations de patients

Les modulateurs de CFTR (small molecules)

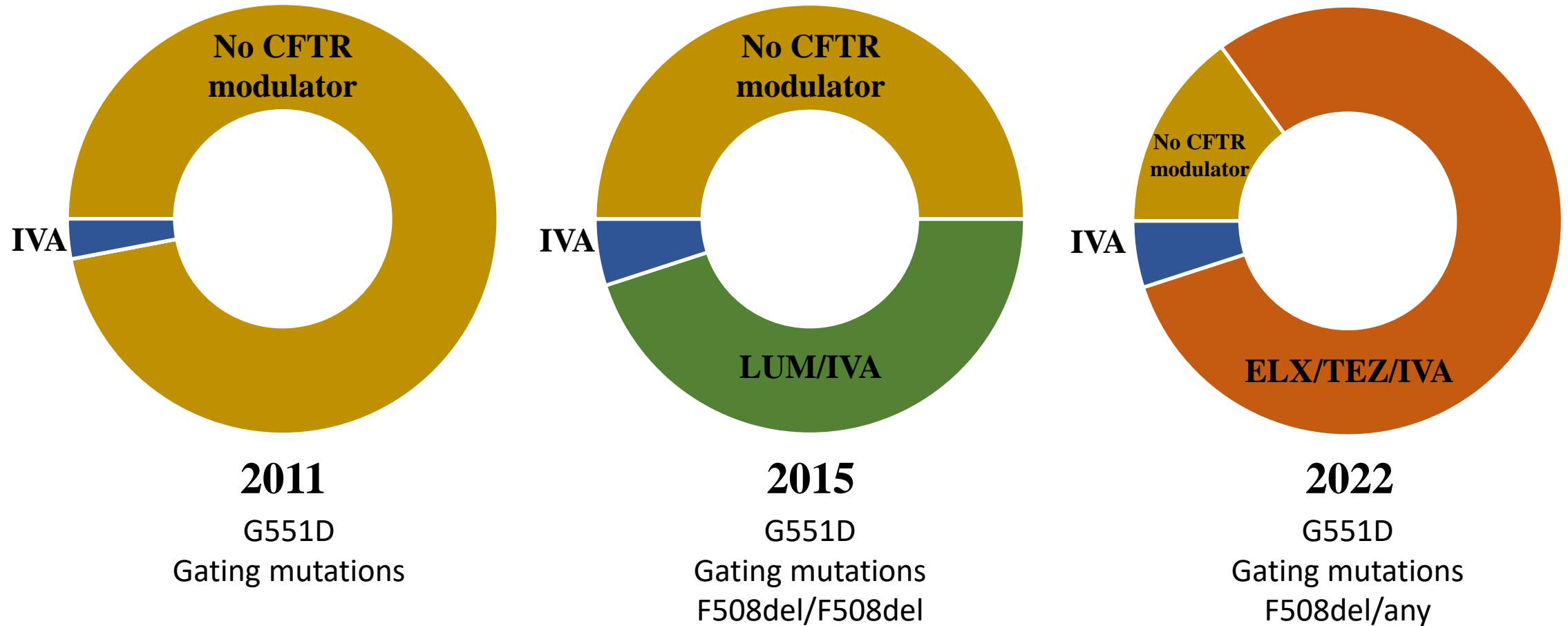
CYSTIC FIBROSIS

Molecular structures reveal synergistic rescue of $\Delta 508$ CFTR by Trikafta modulators

Karol Fiedorczuk¹ and Jue Chen^{1,2*}



Proportion des patients mucoviscidosiques de 12 ans et plus éligibles à un modulateur de CFTR entre 2011 et 2022 en France

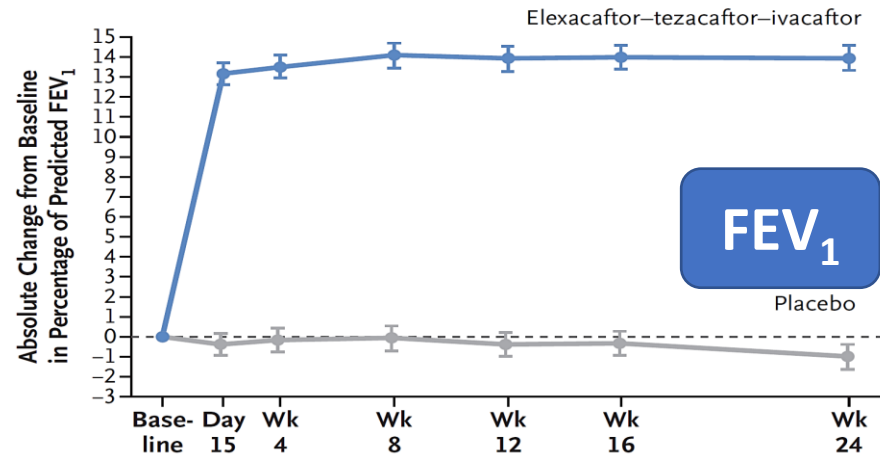


Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele

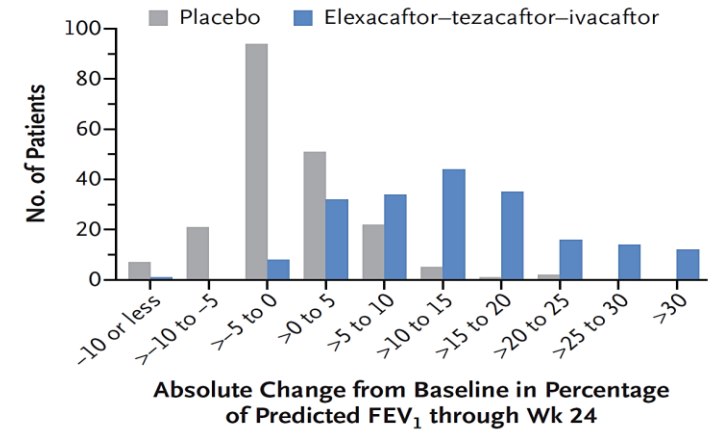
12 years and older
ppFEV₁ 40-90%

6 months

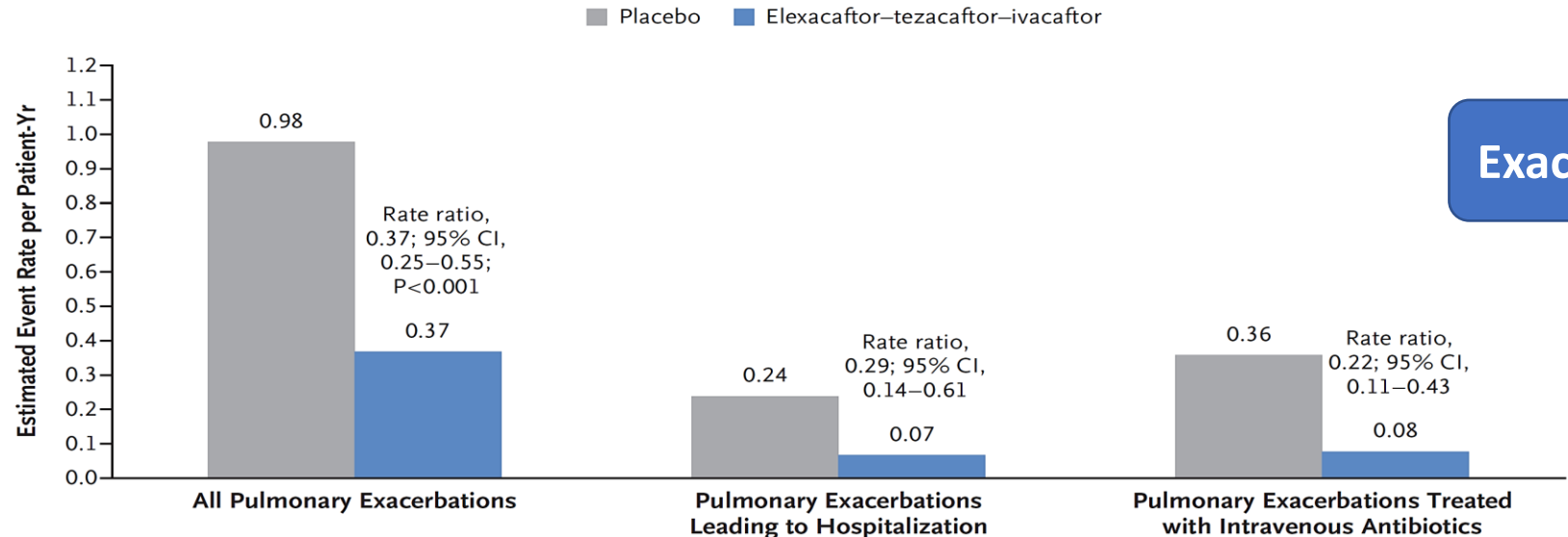
A Percentage of Predicted FEV₁, According to Visit



B Individual Responses with Respect to Percentage of Predicted FEV₁



Pulmonary Exacerbations



Rapid Improvement after Starting Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease

Pierre-Régis Burgel^{1,2,3}, Isabelle Durieu^{3,4,5}, Raphaël Chiron⁶, Sophie Ramel⁷, Isabelle Danner-Boucher⁸, Anne Prevotat⁹, Dominique Grenet¹⁰, Christophe Marguet¹¹, Martine Reynaud-Gaubert¹², Julie Macey¹³, Laurent Mely¹⁴, Annlyse Fanton¹⁵, Sébastien Quetant¹⁶, Lydie Lemonnier¹⁷, Jean-Louis Paillasseur¹⁸, Jennifer Da Silva^{1,3,19}, and Clémence Martin^{1,2,3}; for the French Cystic Fibrosis Reference Network Study Group

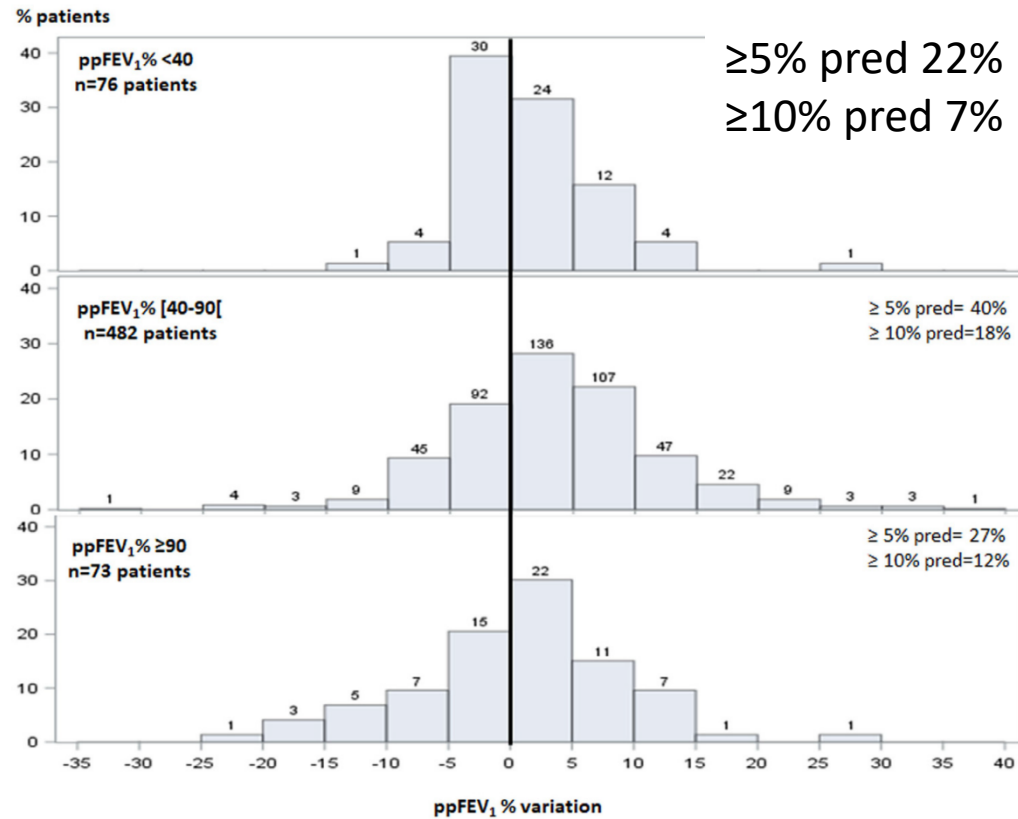
12 years and older
ppFEV₁<40

		Not Treated with a CFTR Modulator (n = 179)	Treated with a CFTR Modulator (n = 57)	P Value	
ppFEV ₁					
At initiation	Missing, n = 1	29 (24–35)	Missing, n = 0	28 (24–33)	0.42
After 1 mo	Missing, n = 35	41 (34–50)	Missing, n = 6	41 (34–51)	0.87
After 3 mo	Missing, n = 33	43 (36–53)	Missing, n = 19	42 (35–50)	0.69
Absolute change from initiation, ppFEV ₁					
After 1 mo	Missing, n = 35	+11 (7–17)	Missing, n = 6	+11 (8–17)	0.43
After 3 mo	Missing, n = 34	+12 (8–20)	Missing, n = 19	+13 (7–19)	0.77
After 1 and 3 mo (pooled)*	Missing, n = 4	+13 (8–20)	Missing, n = 0	+14 (8–20)	0.90
Weight					
At initiation	Missing, n = 0	52 (46–60)	Missing, n = 0	53 (47–60)	0.89
After 1 mo	Missing, n = 28	54 (49–62)	Missing, n = 6	56 (49–62)	0.87
After 3 mo	Missing, n = 32	58 (52–66)	Missing, n = 18	56 (49–63)	0.43
Absolute change from initiation, weight (kg)					
After 1 mo	Missing, n = 28	+2.0 (1.0–3.9)	Missing, n = 6	+2.0 (0.5–3.5)	0.62
After 3 mo	Missing, n = 32	+4.4 (2.7–6.5)	Missing, n = 18	+4.0 (2.5–6.0)	0.43
After 1 and 3 mo (pooled)	Missing, n = 0	+4.0 (2.0–6.0)	Missing, n = 0	+3.0 (2.0–5.0)	0.02

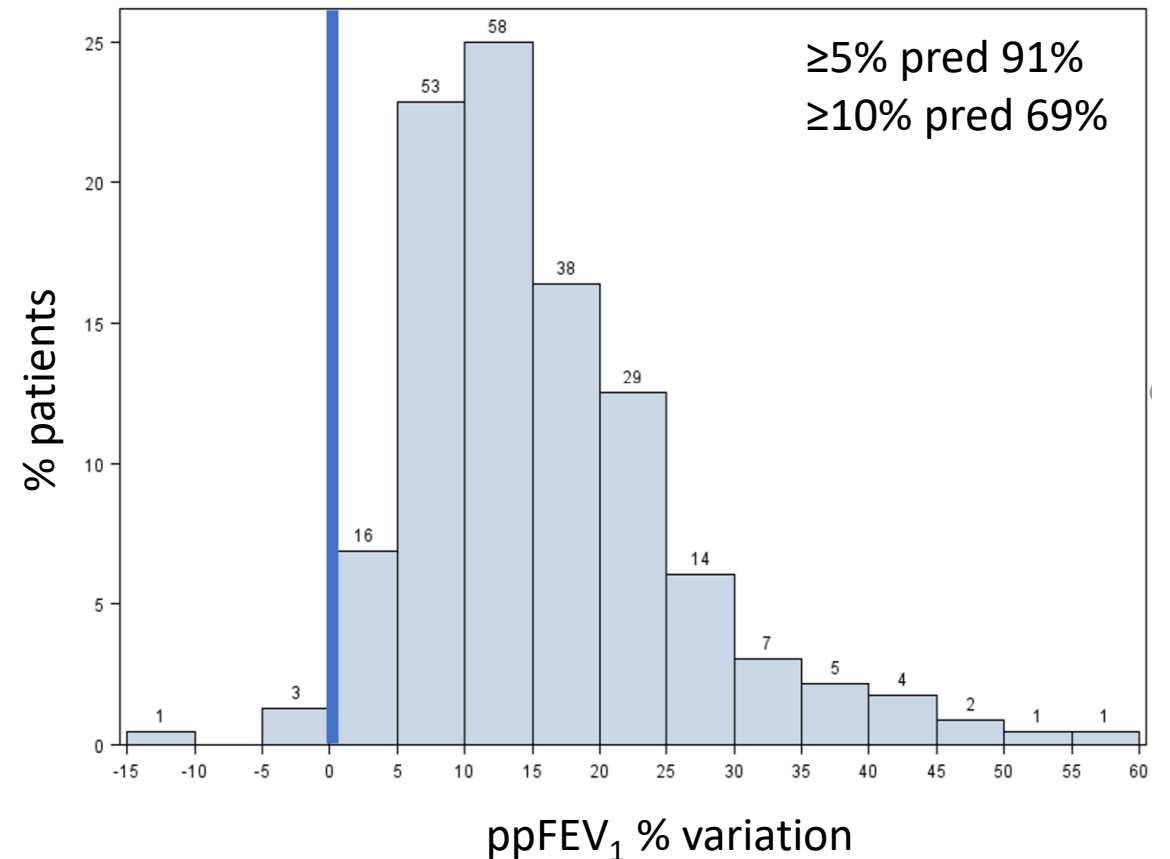
Distribution de l'évolution du VEMS sous traitement modulateur

patients avec VEMS<40%: Orkambi vs. Kaftrio/Kalydeco

French real-life LUM-IVA cohort
ppFEV₁ at 1 yr



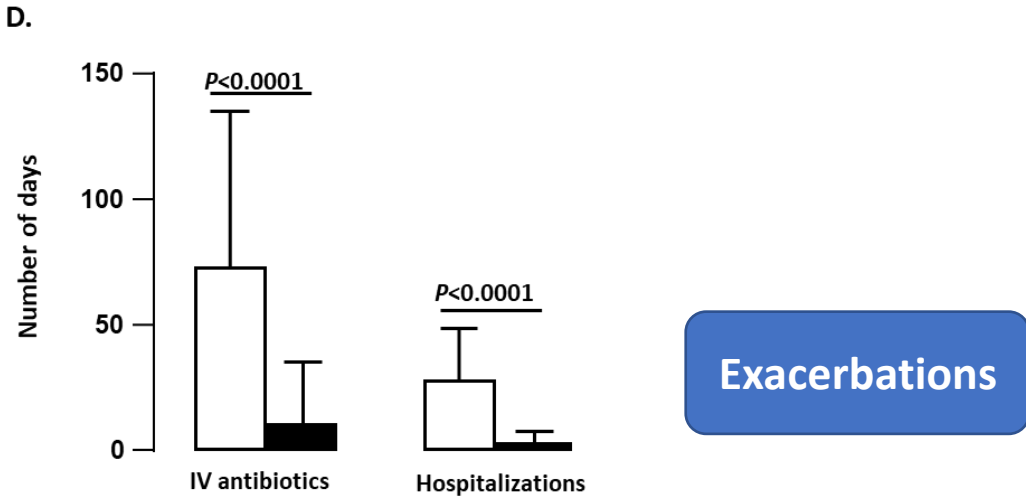
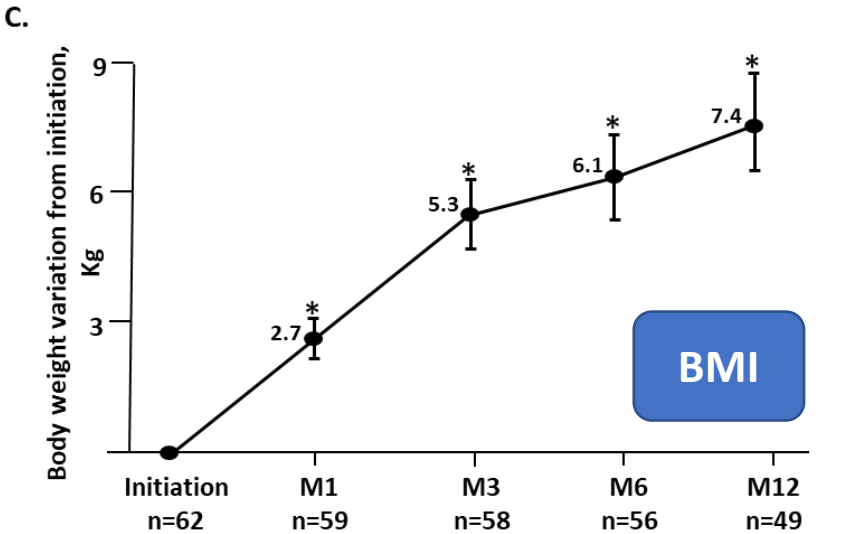
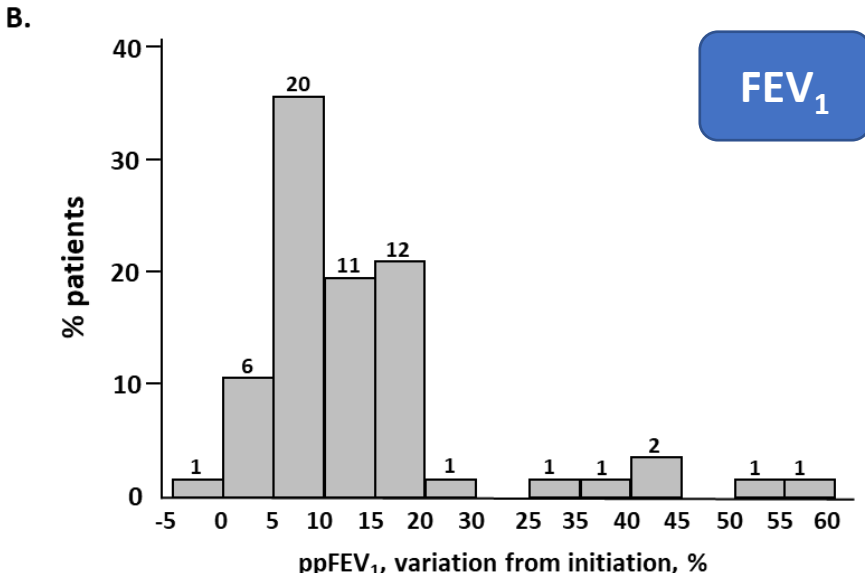
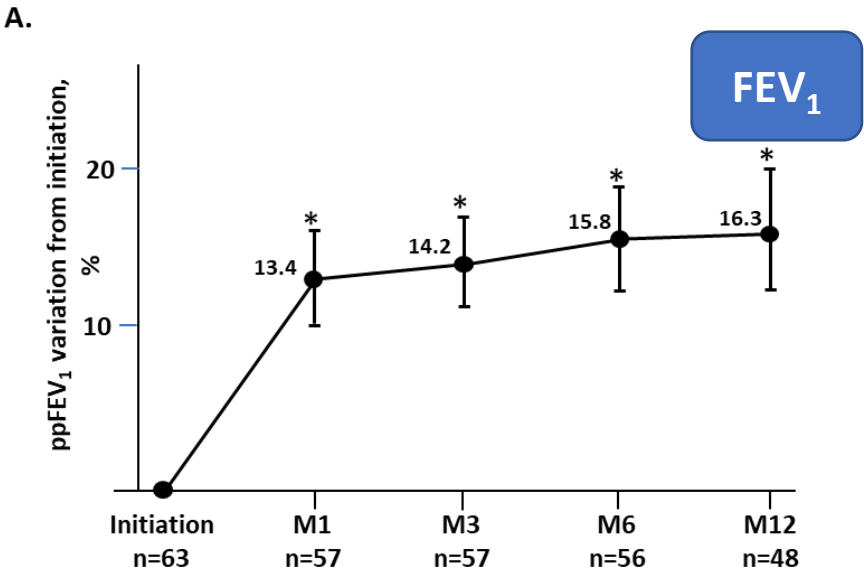
French real-life ELX-TEZ-IVA cohort
232 patients, ppFEV₁ at 3 months



Burgel et al. AJRCCM 2020 Jan 15;201(2):188-197
Burgel et al. J Cyst Fibros 2021 Mar;20(2):220-227

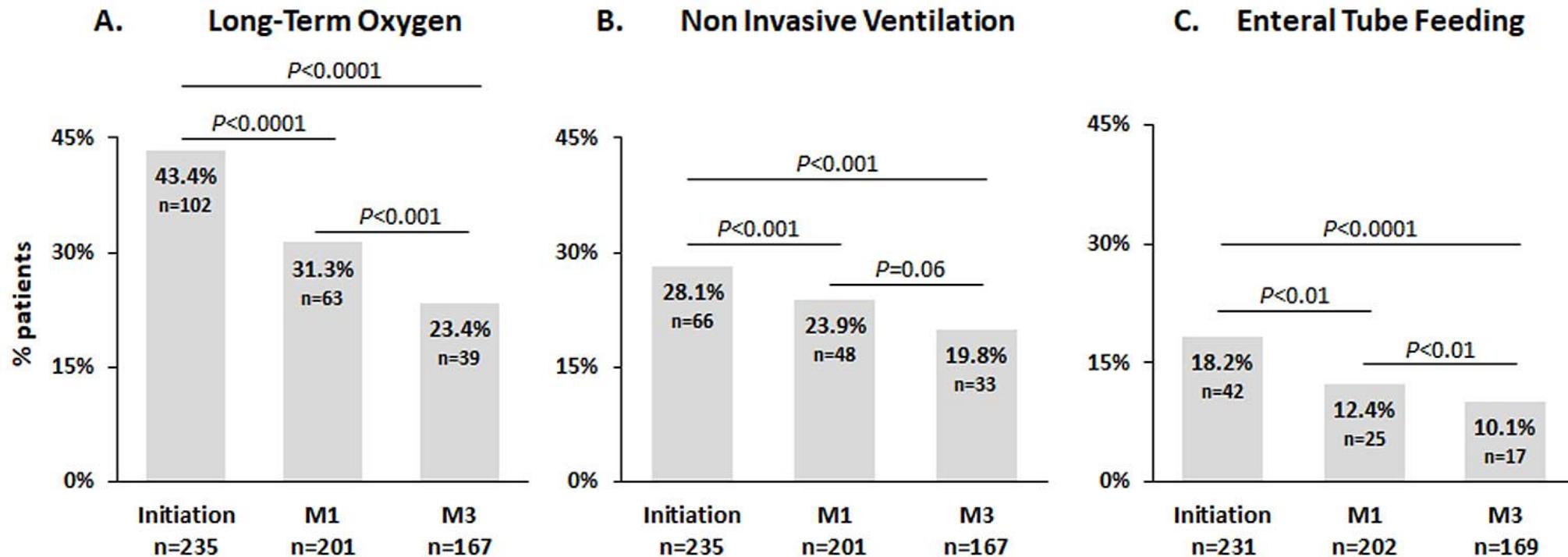
Burgel et al. AJRCCM 2021 Feb 18. doi: 10.1164/rccm.202011-4153OC.
Burgel et al. AJRCCM 2021 May 5. doi: 10.1164/rccm.202103-0796LE.

Effets de 12 mois de Kaftrio/Kalydeco chez 63 candidats à une greffe pulmonaire

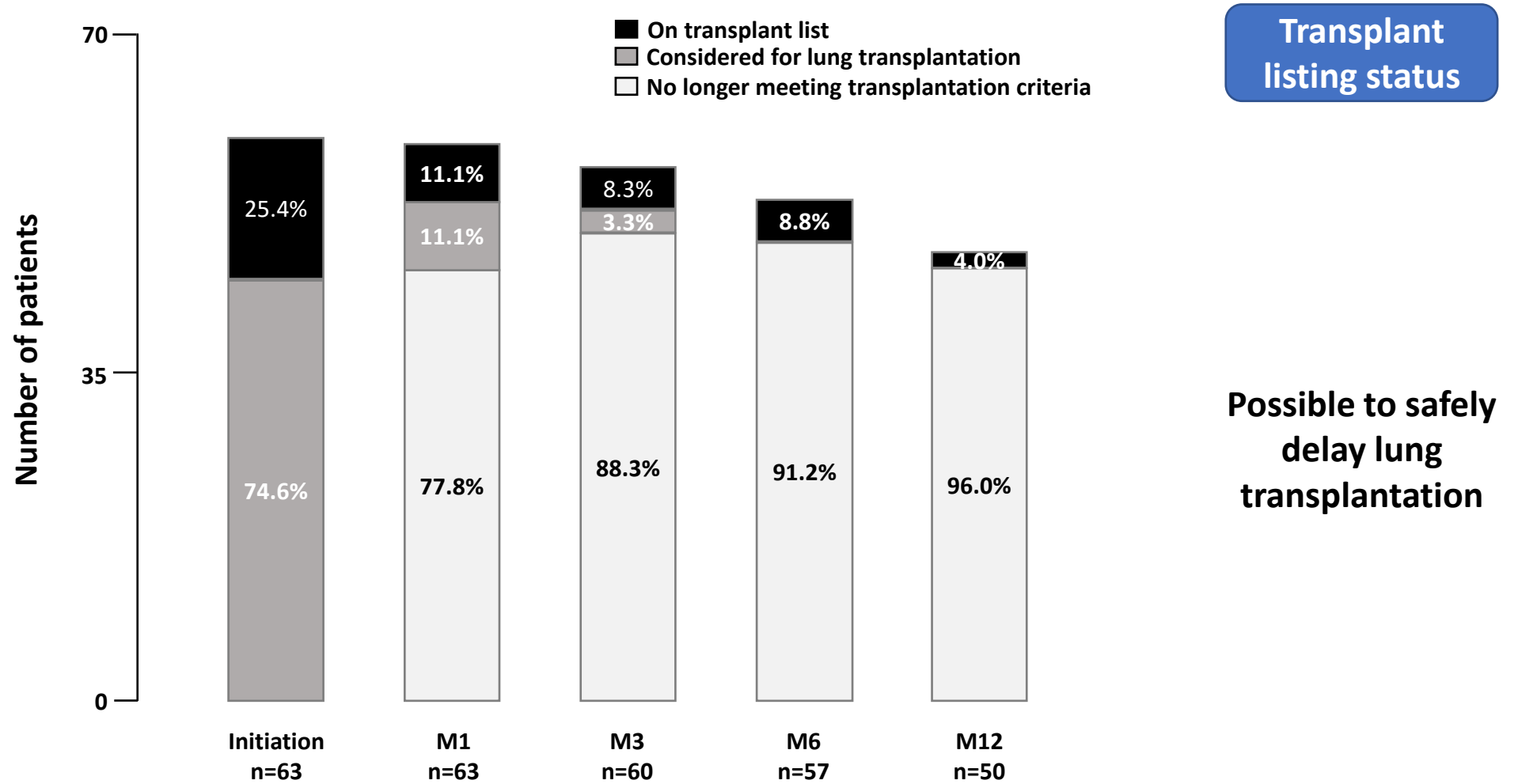


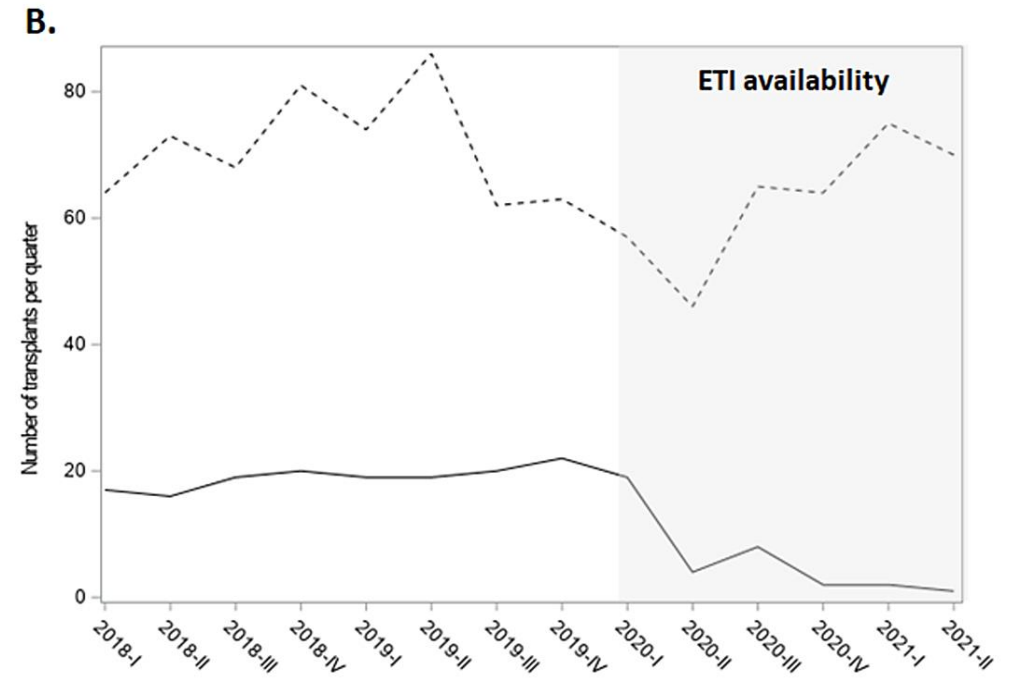
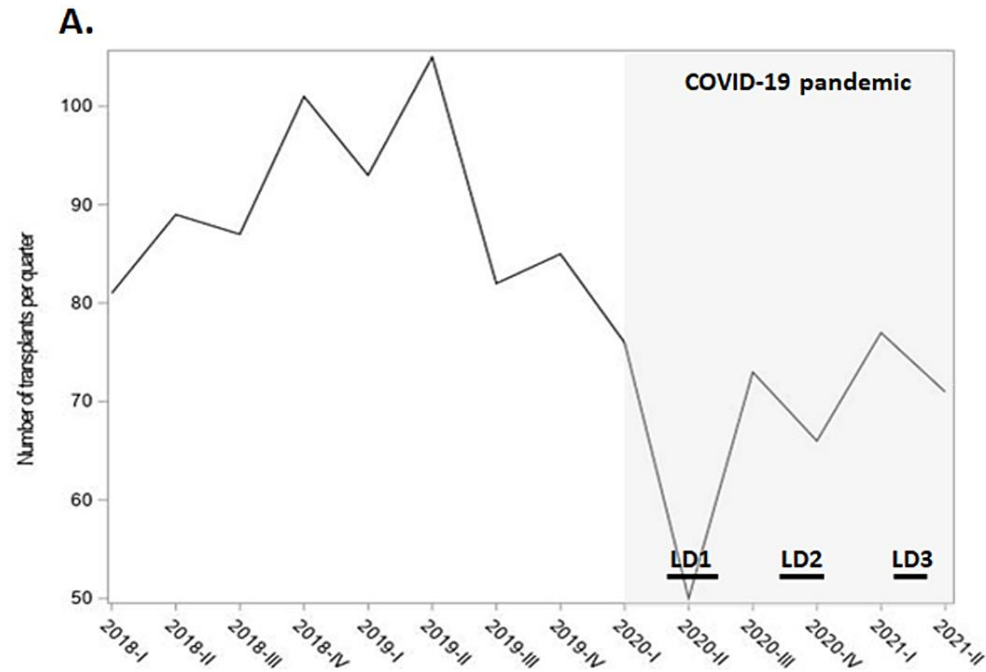
Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease

Discontinuation of selected therapies



Effets de 12 mois de Kaftrio/Kalydeco chez 63 candidats à une greffe pulmonaire





— All transplant indications

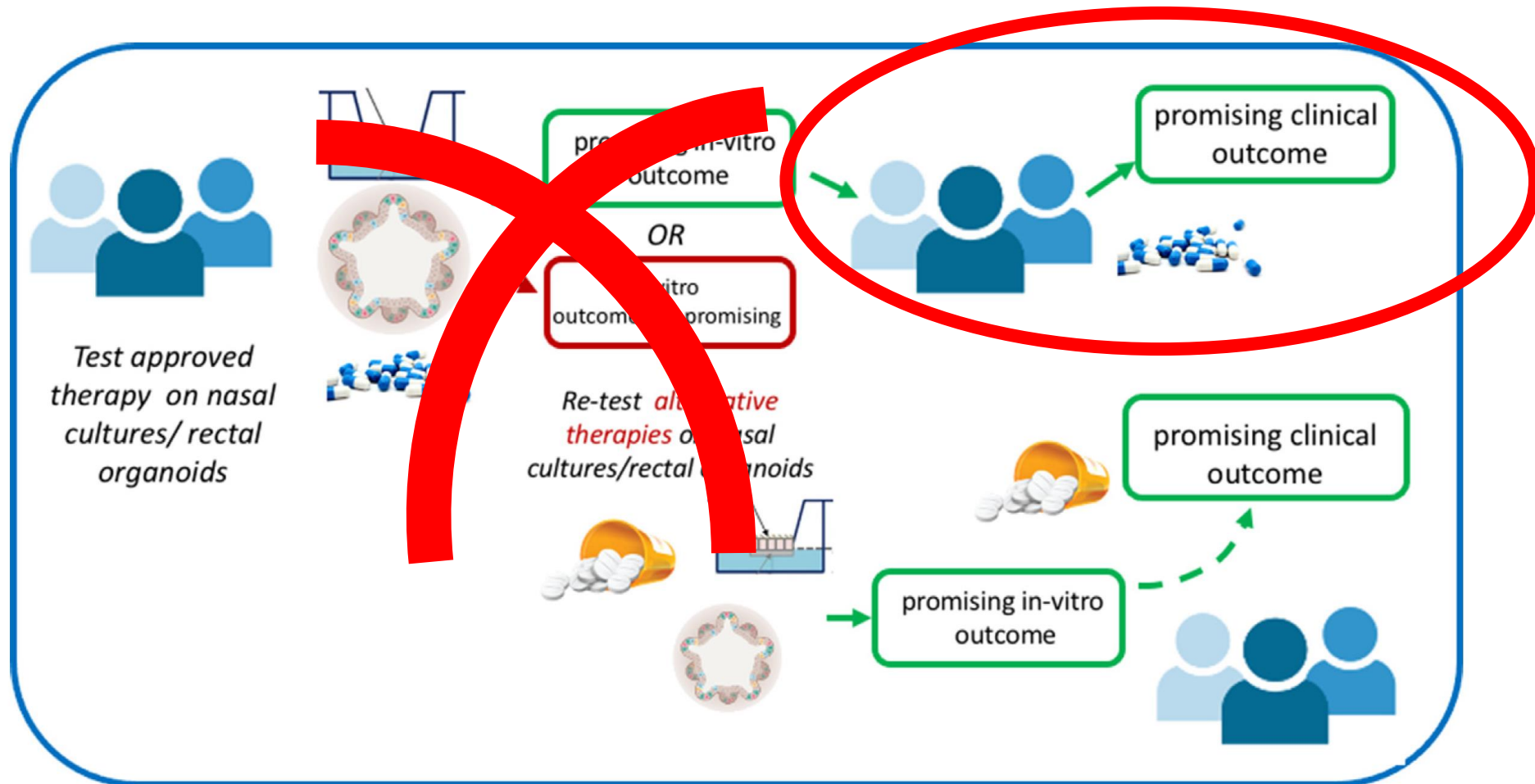
— Cystic fibrosis

..... Other diseases

Martin C et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205(5):584-586

Major decrease in lung transplantation
in patients with CF in France: COVID-19 vs. Kaftrio/Kalydeco

Quelle solution pour les patients non porteurs de F508del (mutations rares)? 17% des patients en France





PUBLIÉ LE 19/05/2022

Mucoviscidose : de nouveaux patients vont pouvoir bénéficier de l'association des médicaments Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg et Kalydeco 150 mg



Saisie par l'association Vaincre la mucoviscidose et le centre de référence de la mucoviscidose, l'ANSM a établi un cadre de prescription compassionnelle (CPC) qui permet d'utiliser les médicaments Kaftrio et Kalydeco en association dans un cadre sécurisé pour traiter certains patients atteints de mucoviscidose qui, à ce jour, ne sont pas couverts par les autorisations de mise sur le marché (AMM) de ces médicaments et pour lesquels il existe un besoin thérapeutique urgent.

Les patients concernés par ce CPC sont âgés de 12 ans et plus, ne sont pas porteurs de la mutation F508del et présentent une atteinte respiratoire sévère (VEMS < 40% de la valeur prédite) ou un risque d'évolution vers une greffe pulmonaire ou un pronostic vital engagé à plus ou moins court terme.

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) concerne les patients à partir de 12 ans qui ne sont pas porteurs de cette mutation et pour lesquels l'atteinte pulmonaire est sévère. Le CPC, qui entre en vigueur vendredi 20 mai 2022, prévoit que :

- la prescription initiale est réservée aux médecins hospitaliers expérimentés dans la prise en charge de la mucoviscidose
- les patients traités dans le cadre de ce CPC sont revus en consultation par le médecin prescripteur entre le premier et le deuxième mois après le début du traitement afin d'en vérifier l'efficacité et la sécurité ; le traitement devra être interrompu en l'absence d'amélioration marquant une réponse au traitement
- la dispensation du traitement est réservée aux pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé
- les modalités d'emploi et les autres caractéristiques de Kalydeco et de Kaftrio sont identiques à celles de leurs AMM

POUR EN
SAVOIR
PLUS

Il est recommandé que la prescription du traitement soit soumise à l'avis d'un centre de référence/compétence de la mucoviscidose, selon la pratique clinique actuelle, et que les patients traités dans le cadre de ce CPC soient inscrits dans le registre français de la mucoviscidose. Ce registre collecte les données des patients atteints de mucoviscidose issues des 47 centres de ressources et de compétence de la mucoviscidose (CRCM).



The French compassionate programme of elxacaftor–tezacaftor–ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del *CFTR* variant

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}, Clémence Martin^{1,2,3} and on Behalf of the French CF Reference Network study group¹⁹

Members of the French CF Reference Network study group who participated in this study: Claire Andrejak (Amiens); Pascaline Priou (Angers); Bénédicte Richaud-Thiriez (Besançon); Julie Macey (Bordeaux); Sylvie Montcouquiol (Clermont-Ferrand); Benoit Douvry, Natacha Remus (Créteil); Annlyse Fanton (Dijon); Nathalie Coolen-Allou, Elsa Gachelin (La Réunion; Saint Denis); Constance Vuillard (La Réunion; Saint Pierre); Camille Audoussot, Louise Duthoit (Lille); Elisabeth Bellet-Fraysse, Jeanne Languepin (Limoges); Isabelle Durieu, Raphaele Nove-Josserand, Camille Ohlmann, Quitterie Raynaud (Lyon); Nadine Dufeu (Marseille); Raphael Chiron (Montpellier); Yves Billon (Nancy); Isabelle Danner-Boucher, Adrien Tissot (Nantes); Sylvie Leroy (Nice); Frédérique Aubourg, Espérie Burnet, Pierre-Régis Burgel, Nicolas Carlier, Jennifer Da Silva, Isabelle Fajac, Emmanuelle Girodon, Reem Kanaan, Isabelle Honoré, Clémence Martin (Paris, Cochin); Muriel Le Bourgeois, Isabelle Sermet-Gaudelus (Paris; Necker); Laurence Le Clainche-Viala (Paris; Robert Debré); Harriet Corvol (Paris, Trousseau); Clémence Dehillotte, Pierre Foucaud, Lydie Lemonnier (Paris, Vaincre la Mucoviscidose); Graziella Brinchault (Rennes); Bruno Ravoninjatovo (Reims); Jean Le Bihan, Sophie Ramel (Roscoff); Christophe Marguet (Rouen); Michele Porzio, Laurence Weiss (Strasbourg); Dominique Grenet, Sandra de Miranda (Suresnes; Foch); Laure Cosson, Julie Mankikian (Tours); Delphine Pouradier (Versailles).

Eur Respir J 2023; in press

(<https://doi.org/10.1183/13993003.02437-2022>).

Environ 115 patients dans le programme à ce jour
84 pour l'article

TABLE 1 Characteristics of the 84 people with cystic fibrosis (CF) and advanced lung disease at elxacaftor–tezacaftor–ivacaftor (ETI) initiation

People with CF	84
Female/male	37/47
Age, years	30 (21–40)
Children (age <18 years)	16 (19)
Adults (age ≥18 years)	68 (81)
CFTR variants	
At least one FDA-approved variant	23
No FDA-approved variant	61
Pancreatic insufficiency	67 (80)
Sweat chloride concentration, # mEq·L⁻¹	97 (79–105)
FEV₁, L	1.01 (0.85–1.23)
Percent predicted FEV₁	32 (26–39)
Body mass index, kg·m⁻²	19.3 (16.8–22.2)
Diabetes mellitus	27 (32)
Liver cirrhosis	1 (1)
Intravenous antibiotics, days in the past 12 months	28 (16–54)
Maintenance pulmonary medication	
Azithromycin	57 (68)
Inhaled antibiotics	52 (62)
Inhaled dornase	44 (52)
Inhaled hypertonic saline	15 (18)
Ivacaftor at initiation	9 (11)
Long-term oxygen therapy	
None	49 (58)
<8 h·day ⁻¹	13 (16)
>8 h·day ⁻¹	22 (26)
Noninvasive ventilation	
None	63 (75)
<8 h·day ⁻¹	15 (18)
>8 h·day ⁻¹	6 (7)
Enteral tube feeding	10 (12)
On waiting list for lung transplantation	3 (4)
Considered eligible for inclusion on waiting list for lung transplantation within the next 3 months	19 (23)

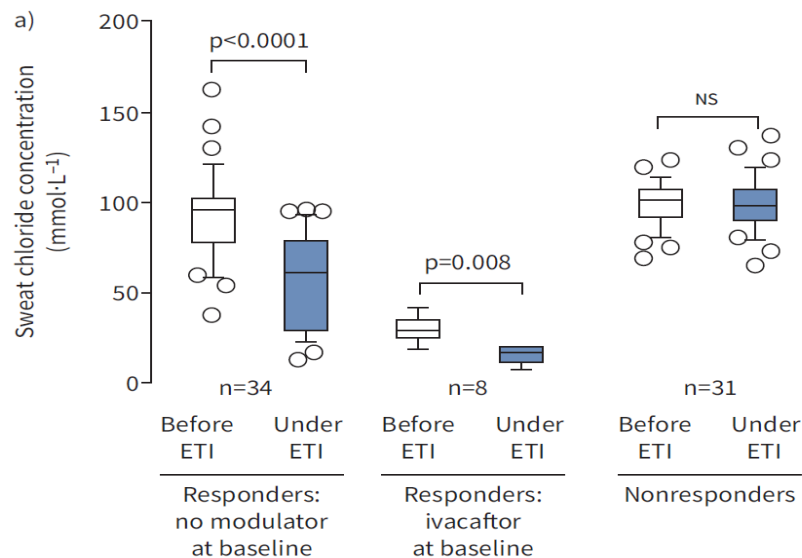


55% de patients répondeurs

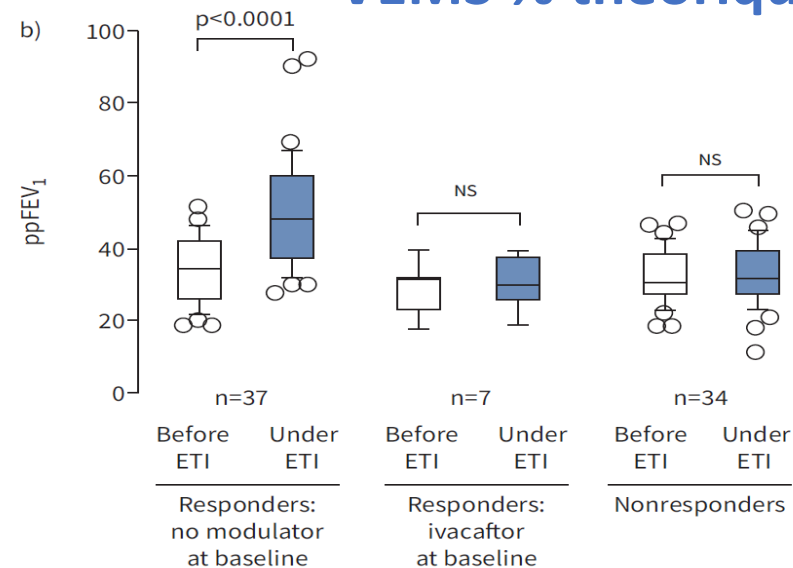
The French compassionate programme of
elixacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis
with advanced lung disease and no F508del *CFTR* variant

Evaluation à 4-6 semaines de Kaftrio/Kalydeco

Test de la sueur



VEMS % théorique



Shareable abstract (@ERSpublications)

A large subset of people with cystic fibrosis and advanced lung disease but no F508del variant may respond to elixacaftor-tezacaftor-ivacaftor. The observed clinical benefits seem comparable to those described in patients with the F508del variant. <https://bit.ly/3YATRfQ>

Vaincre la Mucoviscidose et le Centre de Référence Maladies Rares demandent à l'ANSM d'élargir le cadre de prescription compassionnelle de **Kaftrio®**

Neuf mois après l'établissement d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC) de Kaftrio® pour les patients porteurs de mutations rares, et au regard des résultats obtenus, Vaincre la Mucoviscidose et le Centre de Référence Maladies Rares de la Mucoviscidose saisissent l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'une demande d'élargissement de ce CPC aux patients âgés de 6 ans et plus, quelle que soit la sévérité de leur maladie.



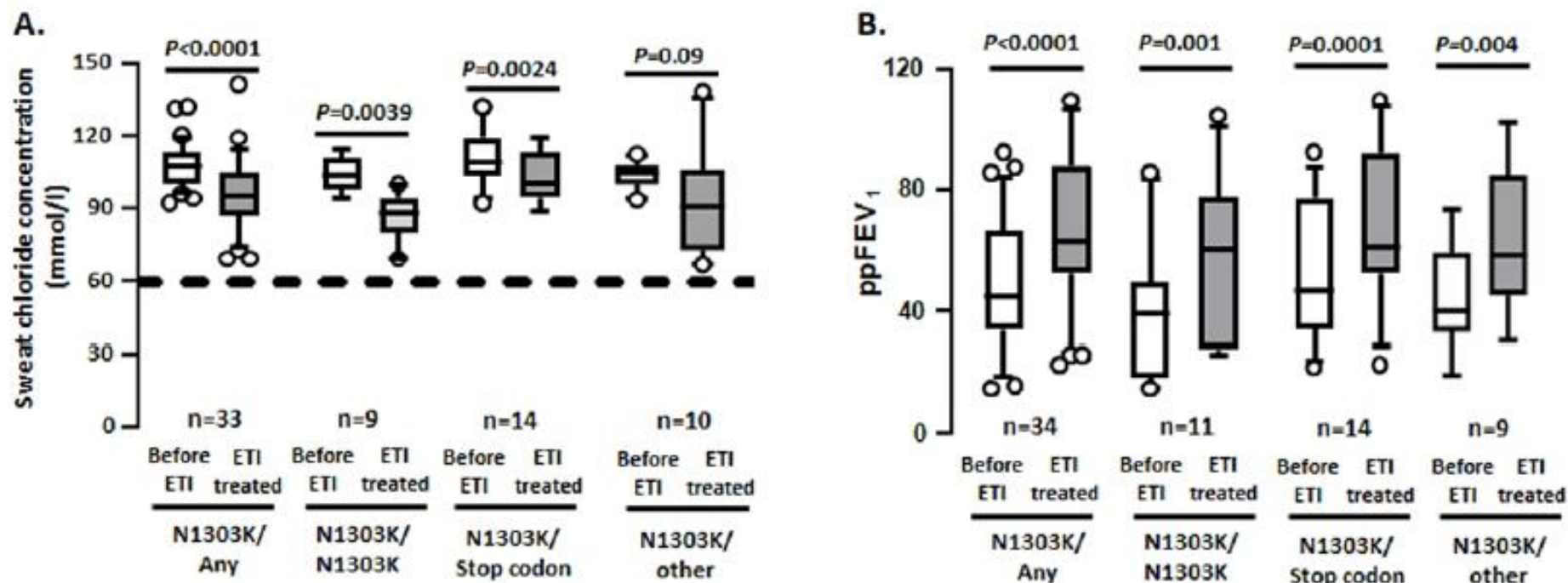
Dernière mise à jour 21.02.2023 à 17h30



Accordé le 01.06.2023: plus de 580 patients dans le programme en dec 2023
Environ 50% de répondeurs

Cas de la mutation N1303K

4% des patients. Non considérée comme répondeuse à l'ETI sur les cellules FRT



Conclusions

Modulateurs de CFTR

- Améliorent rapidement la fonction respiratoire chez les patients mucoviscidosiques éligibles
- Diminution majeure du recours à la greffe pulmonaire
- Amélioration espérance de vie très probable
- Pas de diminution de l'efficacité thérapeutique avec 3 ans de recul
- Persistance infection bactérienne; inflammation non totalement contrôlée

Les enjeux

- Débuter plus précocement pour éviter lésions pulmonaires irréversibles
- Coût (valeur faciale 200,000 euros/patient/an)
- Pas encore pour tous les patients
 - 82% ont une F508del
 - 8-10% supplémentaires sans F508del répondent (cadre compassionnel)
 - 10% sans thérapeutique disponible (ARN? Thérapie génique?)

Amélioration respiratoire mais d'autres problèmes

- Syndrome métabolique
- Hypertension artérielle
- Cancer ?

Remerciements



- **Hôpital Cochin : Clémence Martin, Reem Kaanan, Nicolas Carlier, Isabelle Honoré, Véronique Boussaud**
- **47 CRCM: médecins, paramédicaux.....**
- **Patients et leurs familles**
- **Funding:**
 - **Vaincre la Mucoviscidose**
 - **Société Française de la Mucoviscidose**
 - **Association Grégory Lemarchal**
- **Registre et statistiques:**
 - Jennifer Da Silva (data management)**
 - Jean-Louis Paillasseur (statistics)****Registre Français de la Mucoviscidose:**
 - Lydie Lemonnier**
 - Clémence Dehillotte**



4th



European Bronchiectasis Workshop

Paris
20-22 February 2025

Organising Committee:
Pierre-Régis Burgel (France)
Francesco Blasi (Italy)
James D. Chalmers (UK)



www.bronchiectasis-eu.org