

06/09/2019



GLPG1837, potentiateur CFTR pour les patients atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation Gly551Asp (G551D) : Etude clinique de phase 2a (Saphira1)

Auteurs :

Davies JC¹, Van de Steen O², van Koningsbruggen-Rietschel S³, Drevinek P⁴, Derichs N⁵, McKone EF⁶, Kanters D², Allamassey L², Namour F⁷, de Kock H², Conrath K²

Affiliations :

¹Imperial College London and Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK

²Galapagos NV, Mechelen, Belgium

³CF Center, University Children's Hospital and Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany

⁴Department of Medical Microbiology, Motol University Hospital and 2nd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

⁵Charité Universitätsmedizin Berlin, Pediatric Pulmonology and Immunology, Berlin, Germany

⁶St. Vincent's University Hospital and University College Dublin School of Medicine, Dublin, Ireland

⁷Galapagos SASU, Romainville, France

Quelle est la problématique de votre recherche ?

GLPG1837 est une molécule développée pour soigner la mucoviscidose. Est-elle bien tolérée par les patients ? Aide-t-elle à corriger la cause sous-jacente de la mucoviscidose et permet-elle une amélioration de la fonction respiratoire ? Les taux de GLPG1837 dans le sang sont-ils suffisamment élevés entre chaque dose ? Les patients sont-ils disposés à arrêter temporairement leur traitement actuel pour participer à un essai clinique ?

Pourquoi est-ce important ?

La mucoviscidose est une maladie causée par des défauts dans une protéine appelée CFTR (« *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* » soit un régulateur de la perméabilité transmembranaire de la mucoviscidose). La protéine CFTR maintient l'équilibre des sels minéraux et des fluides entre l'intérieur et l'extérieur des cellules. Lorsqu'elle ne fonctionne pas correctement, des sécrétions épaisses s'accumulent dans les poumons et dans d'autres organes. Ivacaftor est un médicament qui fonctionne en augmentant l'activité de la protéine CFTR chez les patients porteurs de certains types de mutation génétique. Ce médicament améliore les symptômes de la mucoviscidose mais il est onéreux et n'est pas disponible dans tous les pays. GLPG1837 pourrait être un nouveau médicament potentiel pour le traitement de la mucoviscidose. Comme Ivacaftor, GLPG1837 fonctionne en augmentant l'activité de la protéine CFTR chez les patients porteurs de certaines mutations.

Quels sont les travaux réalisés ?

Dans cet essai clinique (Saphira1), 26 adultes atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation G551D ont reçu GLPG1837 deux fois par jour. Les patients ont reçu 125 mg pendant 7 jours, puis 250 mg pendant 7 jours, et pour finir 500 mg pendant 14 jours. Tous les patients sauf un prenaient Ivacaftor avant de rejoindre l'étude Saphira1. Les patients ont arrêté de prendre Ivacaftor 1 semaine avant de commencer GLPG1837 (et ont recommencé à prendre Ivacaftor après l'étude).

Les effets secondaires ont été surveillés et la fonction pulmonaire a été mesurée en utilisant les tests de souffle. La teneur en chlorures (un composant du sel qui est augmenté dans la mucoviscidose) dans la sueur a été mesurée tout comme les taux sanguins de GLPG1837.

Quels sont les résultats ?

La plupart des effets secondaires étaient identiques à ceux que l'on constate souvent dans les essais cliniques chez les patients atteints de mucoviscidose. Un patient a présenté une augmentation inattendue d'une protéine appelée créatine phosphokinase. Cela peut suggérer une blessure/une tension musculaire. Certains patients présentaient des taux élevés d'une enzyme hépatique (protéine) appelée gamma glutamyl transférase. Ces modifications ont disparu d'elles-mêmes et n'ont entraîné aucun signe de maladie.

GLPG1837 a diminué la teneur en chlorures dans la sueur et a amélioré la fonction pulmonaire. Ces effets ont semblé être similaires à ceux observés avec Ivacaftor. A la dose de 500 mg, les taux sanguins de GLPG1837 demeuraient assez élevés pour que les effets du traitement soient durables.

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

Au début du traitement par GLPG1837, les patients présentaient des taux de chlorures élevés dans la sueur, typiques de la mucoviscidose. GLPG1837 a diminué ces taux de chlorures et a amélioré la fonction pulmonaire, suggérant que le médicament a contribué à améliorer l'activité de la protéine CFTR. Cependant, il s'agissait d'une petite étude et l'objectif principal était d'estimer la tolérance de la molécule GLPG1837 par les patients. De plus grandes études, incluant des patients prenant un placebo, sont nécessaires. GLPG1837 s'est montré assez toléré pour être testé chez plus de patients atteints de mucoviscidose. Cependant, la probabilité d'une hausse des taux de créatine phosphokinase ou de gamma glutamyl transférase appelle à la prudence. D'autres essais cliniques sont nécessaires pour en apprendre davantage sur ces effets.

Quelles sont les perspectives ?

De nombreux patients atteints de mucoviscidose prennent Ivacaftor ; cependant il est important de tester de nouveaux traitements chez ces personnes et pas seulement chez des patients non traités. Pour participer à la plupart des essais cliniques, les patients doivent arrêter leur traitement actuel de manière temporaire. Dans l'essai Saphira1, pendant une courte période, les patients ont été préparés à stopper Ivacaftor. Ces résultats peuvent aider à concevoir de nouveaux essais.

Lien vers le manuscrit original sur PubMed :

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=GLPG1837%2C+A+CFTR+POTENTIATOR%2C+IN+p.Gly551Asp+\(G551D\)-CF+PATIENTS%3A+AN+OPEN-LABEL%2C+SINGLE-ARM%2C+PHASE+2a+STUDY+\(SAPHIRA1\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=GLPG1837%2C+A+CFTR+POTENTIATOR%2C+IN+p.Gly551Asp+(G551D)-CF+PATIENTS%3A+AN+OPEN-LABEL%2C+SINGLE-ARM%2C+PHASE+2a+STUDY+(SAPHIRA1))