

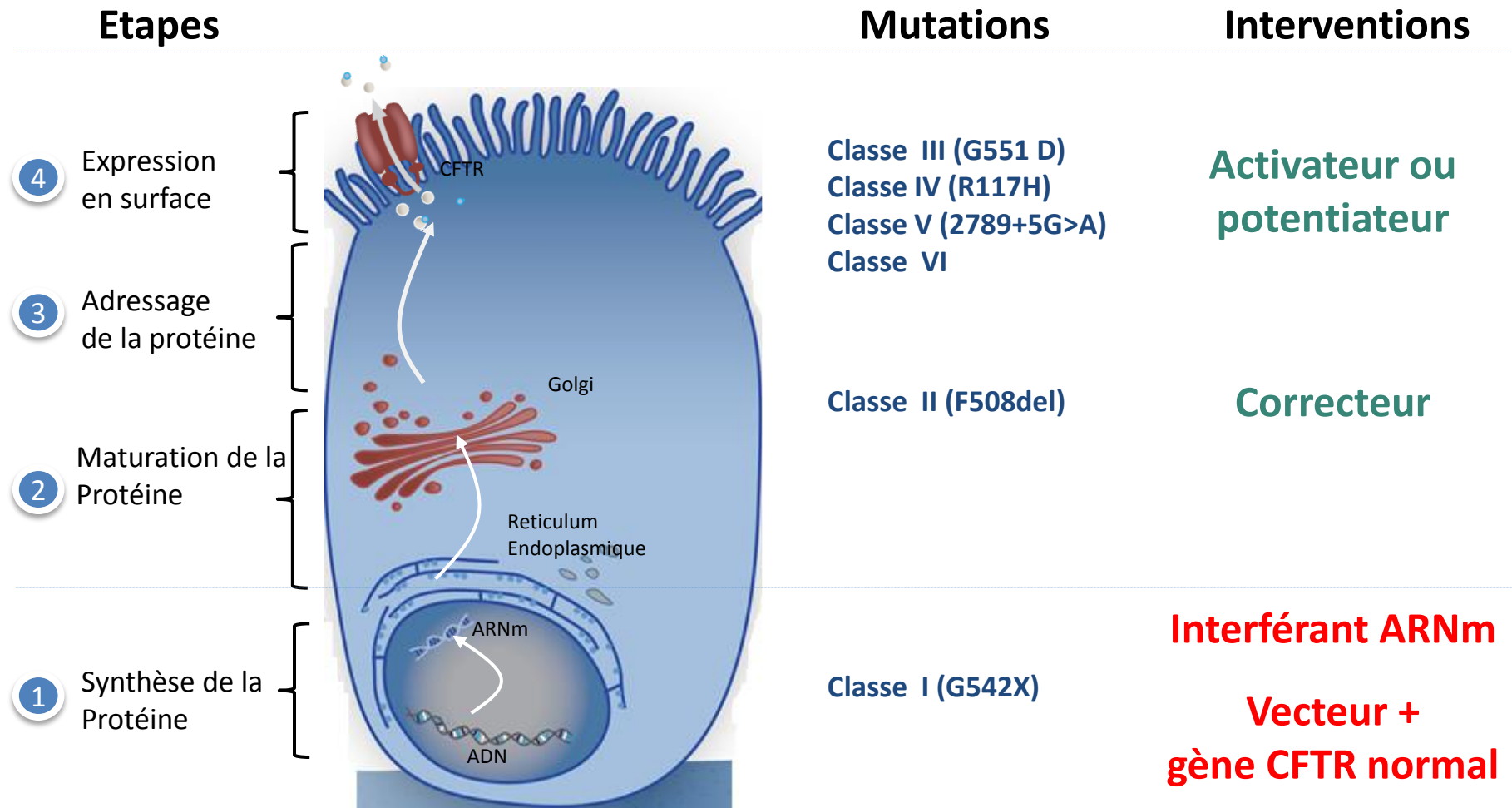
# 3<sup>es</sup> Rencontres Sport & Muco

Paris, 4 octobre 2018

## *Point sur les nouveaux traitements*

Dr A. Farge  
Département médical  
Vaincre la Mucoviscidose

# Du gène CFTR au canal chlore CFTR : approches thérapeutiques



# Modulateurs de la fonction de la protéine CFTR défectueuse

---

## Correcteurs :

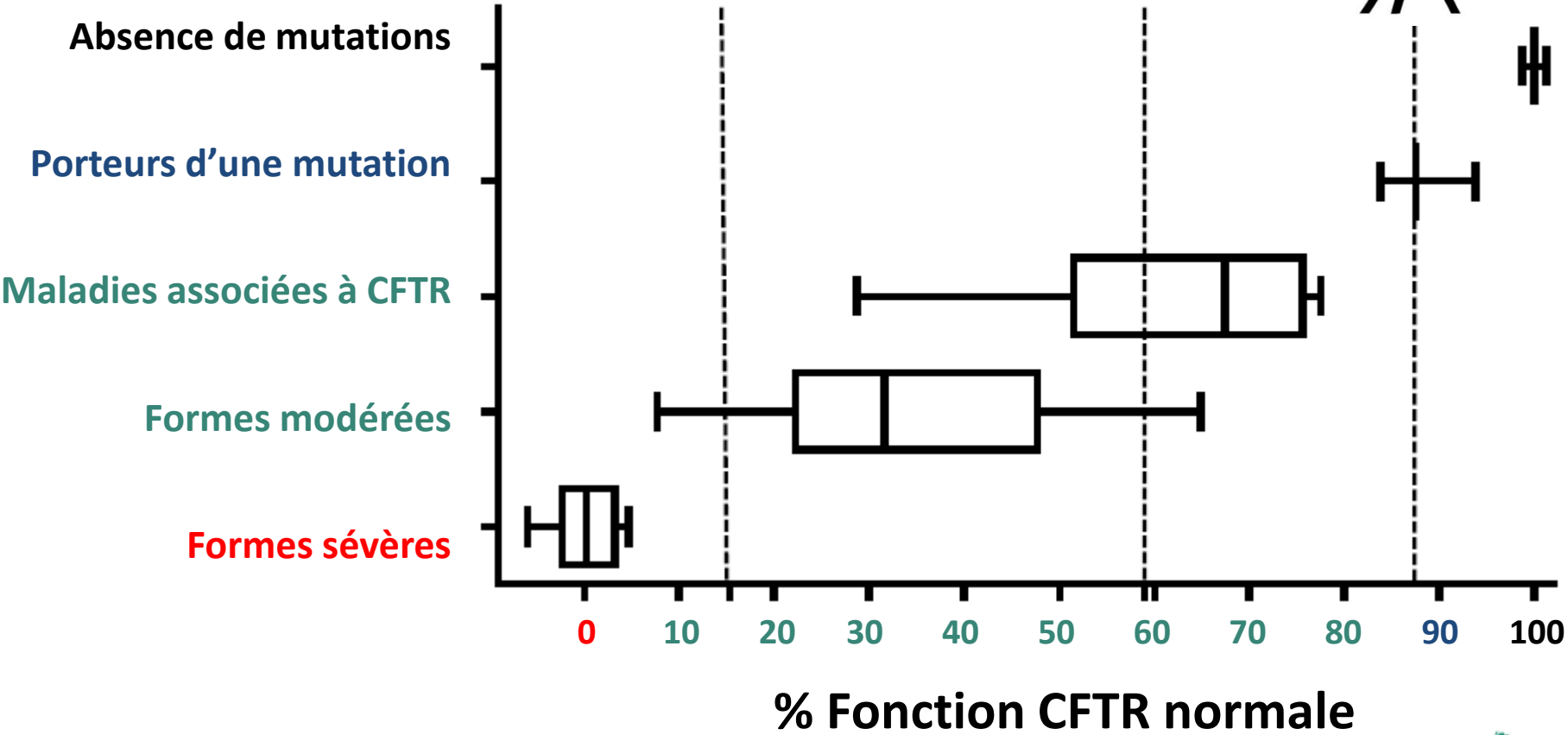
- Molécules visant à corriger le défaut de maturation et de transport de la protéine CFTR lui permettant de se positionner à la membrane cellulaire
- => Corrige l'adressage défectueux de la protéine CFTR à la membrane

## Potentiators ou activateurs :

- Molécules visant à activer la protéine CFTR positionnée sur la membrane mais défectueuse lui permettant d'améliorer sa fonctionnalité
- ⇒ Potentialise l'ouverture du canal CFTR à la membrane

**Pour les patients non transplantés**

# Objectif : fonction CFTR comparable aux porteurs



# Modulateurs de la fonction de la protéine CFTR défectueuse : Ivacaftor (Kalydeco®)

---

-**Activateur de la protéine CFTR, permet l'ouverture du canal CFTR à la membrane**

-**2012 : AMM pour la mutation G551D classe III** (défaut de régulation et patient de 6 ans et plus (2000 personnes dans le monde, 100 en France))

-**2015 : AMM aux 8 autres mutations « gating »** (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R)



Mars 2017 : accès pour les patients 2 - 5ans

→ **Suivi dans la « vraie vie »**

---

\* *Extension de l'AMM (uniquement aux US) : 38 mutations au total*

## Quels bénéfices ?

- Amélioration rapide de la fonction respiratoire (10,3% VEMS)
- Gain de poids – BMI
- Diminution des exacerbations respiratoires
- Activité CFTR = 40% de la normale
- En vie réelle : diminution des hospitalisations et colonisation à *pyo*

## Effets indésirables

Maux de têtes, vertiges , diarrhée, surveillance bilan hépatique

## Surveillance à long terme en vie réelle++

- Détecter les EI
- Confirmer le maintien de l'efficacité respiratoire et extra respiratoire

---

\* Extension de l'AMM (uniquement aux US) : 38 mutations au total

# MODULATEURS DU CFTR et modalités de prise



Chez le patient atteint de mucoviscidose, un repas riche en graisses s'inscrit dans une alimentation équilibrée.

La consommation de pamplemousse ou d'oranges amères doit être évitée durant le traitement par Kalydeco®<sup>1</sup>



14. Résumé des Caractéristiques du Produit Orkambi® 02-2018

15. Résumé des Caractéristiques du Produit Kalydeco® 09-2017

# ORKAMBI : Ivacaftor + lumacaftor



= correcteur + potentiateur

**Chez les homozygotes delta F508 12 ans et +  
Soient 1700 patients en France**

=>Amélioration modérée mais significative  
de la fonction respiratoire

=>Diminution des EP de 50%

**AMM en Europe fin 2015**

Disponible et remboursé en Italie, Allemagne, Pays Bas, Irlande  
non commercialisé en France, ( dispositif spécifique post ATU)

**Etude observationnelle des patients sous  
ORKAMBI**

EI : bronchospasmes

→ Traiter plus tôt :Extension d'AMM Orkambi® 6-11 ans **à venir**



## Les modulateurs disponibles en bref

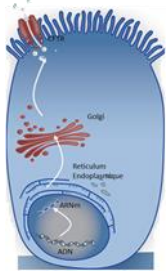
- Traiter le plus tôt possible
- Ivacaftor : 3 à 5% des patients
- Homozygotes F delta 508 : 45% des patients

Orkambi : transforme la vie pour les bons répondeurs, change la maladie à 2ans

- Prochaine générations de modulateurs

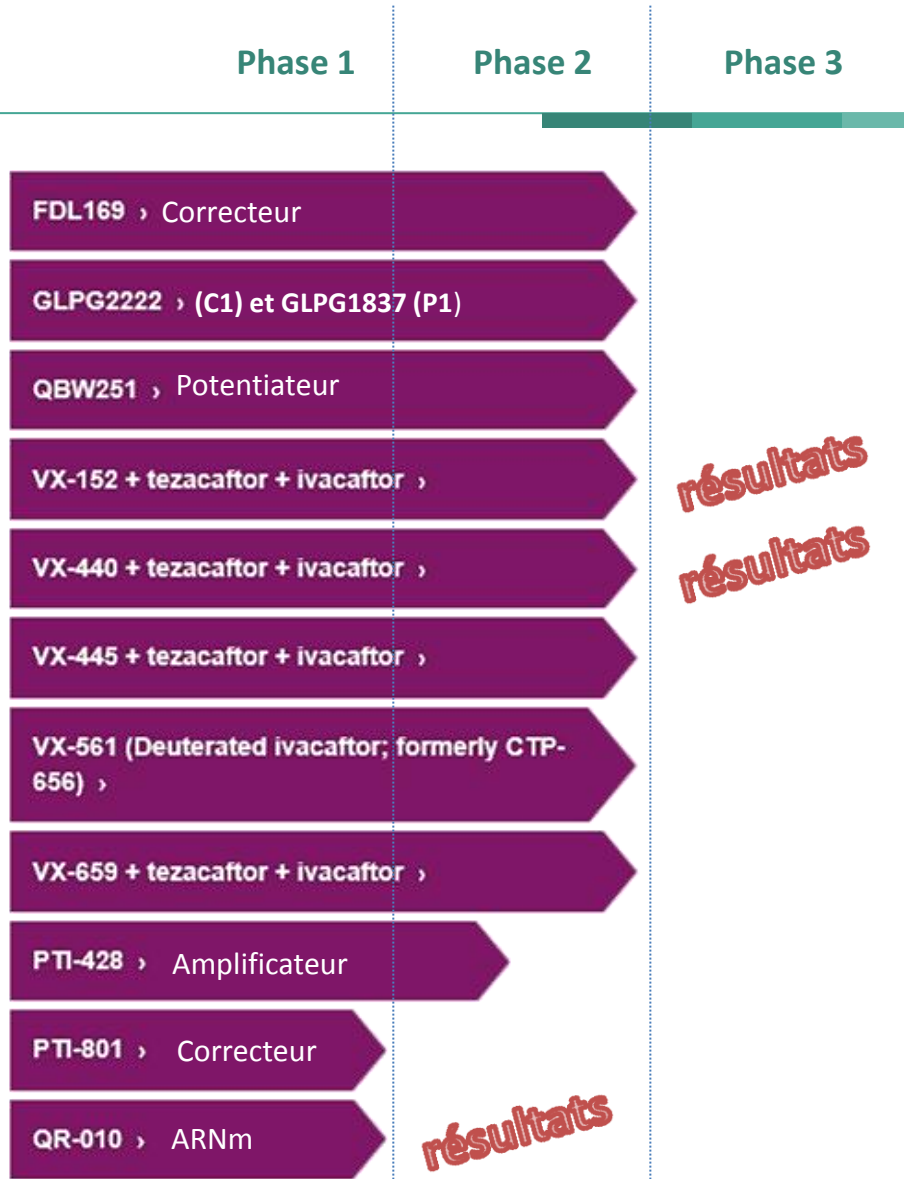
Tezacaftor + ivacaftor : Symdeko plus efficace et mieux toléré qu' Orkambi approuvée par la FDA aux Etats Unis

# Pipeline de la CFF



Essais cliniques en cours pour restaurer la fonctionnalité de CFTR

D'après le site CFF.org



Recrutements en cours



Rosco CF

Multicible

CHU Brest - Manros





Questions ?