



La mucoviscidose en 2024, à l'ère des modulateurs

*Dr Sophie RAMEL .
Fondation Ildys. Roscoff*

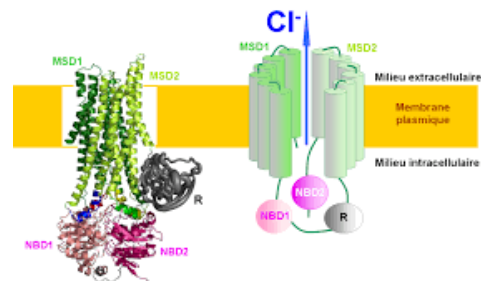
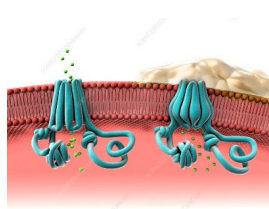
J21 Quimper
26 et 27
septembre
2024



■ Investigateur principal pour de nombreux essais Vertex

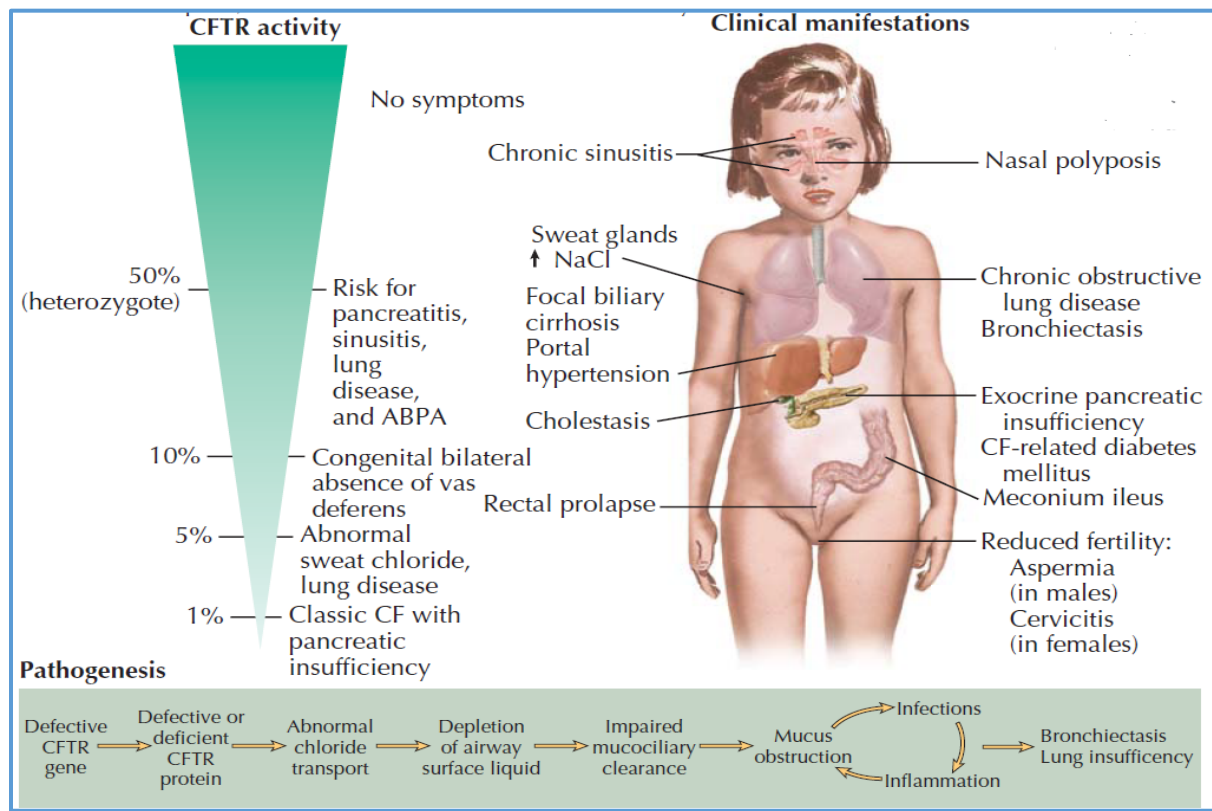
- Vx102
- Vx 08-770-105
- Vx 14-661-106
- Vx 14-661-110
- Vx 14-770-118
- Vx 15-371-101
- Vx Progress
- Vx Traffic
- Vx Voice
- Vx19-445-116
- Vx20-445-119
- VX 20 - 121 – 104

La Mucoviscidose



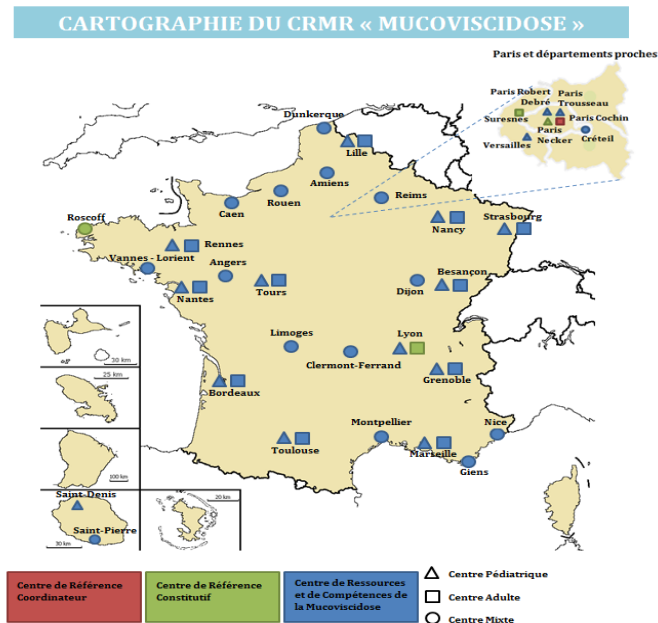
- Transmission autosomique récessive
- Mutation : gène CFTR situé sur bras long du chromosome 7
(*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*)
- **Gène CFTR code une protéine CFTR membranaire responsable du flux d'ions chlorure**
- **L'activité globale** de la protéine CFTR dépend de la **quantité de canaux CFTR** à la surface des cellules et de leur **fonctionnement**.
- La fonction du canal CFTR se détermine par sa **probabilité d'ouverture** (temps nécessaire à l'ouverture d'un seul canal et au transport des ions) et par sa **conductance** (taux d'ions se déplaçant à travers les canaux ouverts).

Protéine CFTR : rôle central dans l'expression **multi-systémique** de la mucoviscidose
 protéine ubiquitaire, expression au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales
 de **l'appareil respiratoire, des glandes sudoripares, du foie, du pancréas, du tractus intestinal et de l'appareil génital masculin**



Importants progrès jusqu'en 2011 liés :

- aux traitements symptomatiques
- au programme de transplantation
- à l'organisation des soins
 - PNMR I, II ,III
 - *Dépistage néonatal*
 - *CRCM / Filière Muco-CFTR*
 - *Implication associations parents/ patients*



Jusqu'en 2011 /2012 :

- Proposition thérapeutique indépendante du statut génétique
- Maladie pédiatrique devient une maladie de l'adulte.
- Meilleur investissement social et professionnel
- Fortes contraintes de soins, Qualité de vie altérée avec taux élevés d'anxiété et dépression (1)
- Pronostic de la maladie dominé par l'atteinte respiratoire
- Transplantation pulmonaire : seule alternative au décès.

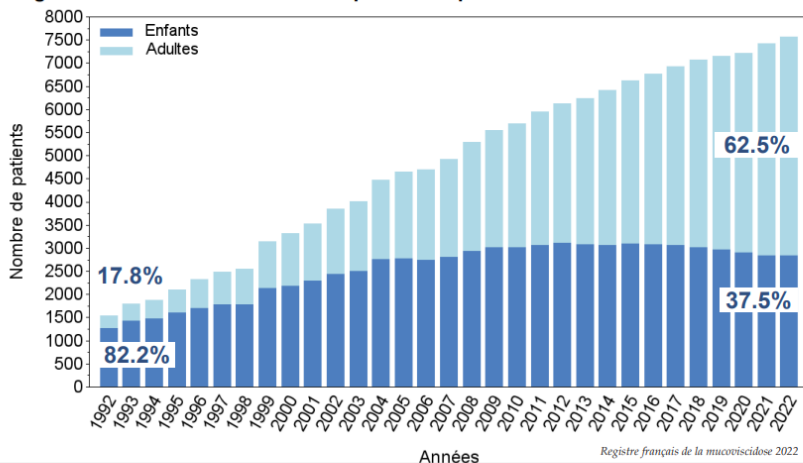
Avec les Modulateurs : Que de changements !

Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2022

1. Démographie

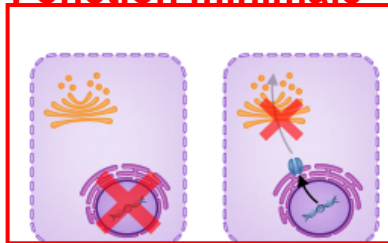
- Caractéristiques de la population

Figure 1.1. Evolution du nombre de patients depuis 1992

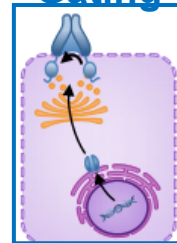


	2011	2022
Nb de patients recensés	5993	7572
% adultes	48,7	62,5
% adultes > 40 ans	6,9	17,3
Age médian	17,4	23,3
Nb de grossesses	48	80
Nb de décès	71	43
Age médian décès	24,9	40,8
Nb de transplantations	98	23 (dont 15 bi pulmonaires)

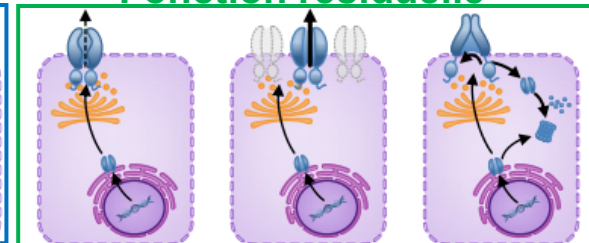
Fonction minimale



Gating



Fonction résiduelle



Classes ^{2,3,a}	I	II	III	IV	V	VI
CFTR defect	Synthesis defect	Processing and trafficking defect	Channel gating defect	Channel conductance defect	Splicing defect	Surface stability defect
Quantity	∅	↓	✓	✓	↓	↓
Function	∅	—	↓	↓	✓	✓

Plus de 2 000 mutations différentes du gène *CFTR* identifiées

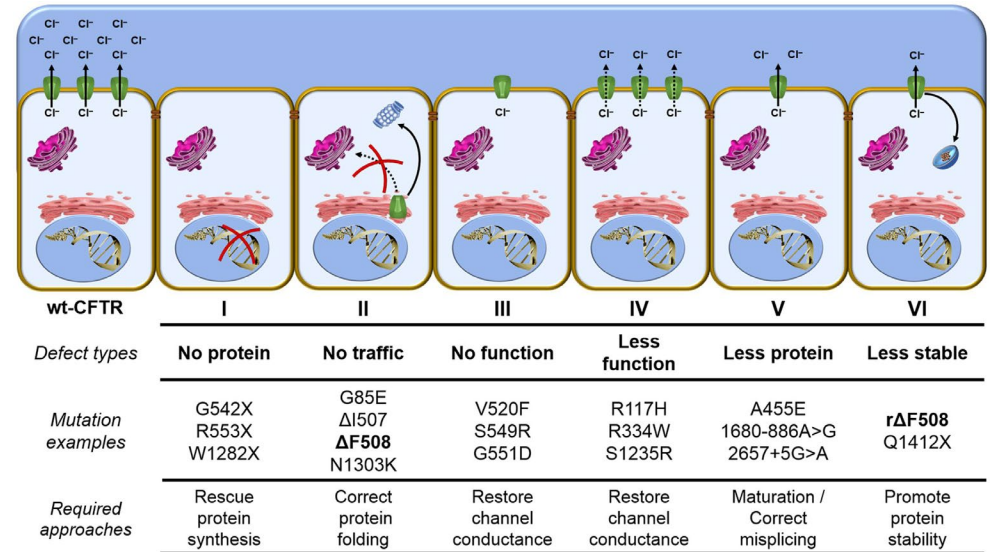
F508del : 66% des mutations du gène *CFTR* dans le monde (II, III, VI) - Provoque :

- une synthèse et une maturation incomplètes de la protéine
- une absence ou une faible quantité de protéine
- un certain degré d'instabilité à la surface

- Molécules qui se lient aux protéines CFTR déficientes
- Deux catégories principales
 - **Potentiateur** : améliore l'ouverture et la fonctionnalité des protéines CFTR au niveau de la membrane cellulaire
 - **Correcteur** : augmente le nombre et la disponibilité de CFTR , en améliorant la maturation et la progression intracellulaire de CFTR

Les modulateurs : Approche thérapeutique individualisée - Action au niveau de la protéine CFTR déficiente

- **Potentiateur** : améliore ouverture du canal
- **Correcteur** : améliore la maturation et la progression intra cellulaire de CFTR
- **Amplificateur** : augmente l'expression de mRNA et CFTR immature
- **Stabilisateur** : Augmente 1/2 vie du canal et prévient sa dégradation prématurée.



KALYDECO® (Ivacaftor) : potentialise l'ouverture du canal

Ce traitement est utilisé chez les patients ayant une mutation **G551 D** ou l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R.

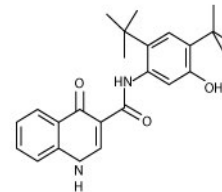
Destiné aux adultes depuis 2011, extension autorisation aux enfants et

Depuis Juin 2021 : des 4 mois ,pesant + de 5 kg

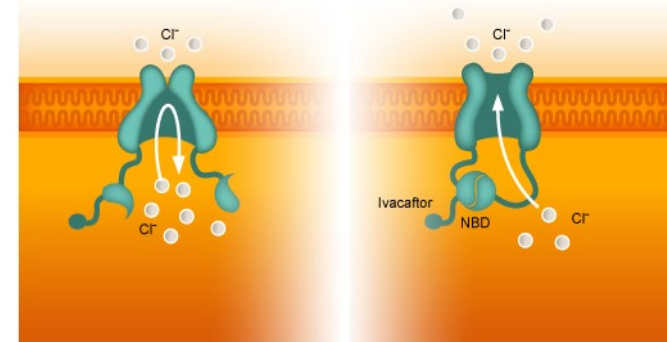
Cout d'un traitement mensuel pour un adulte : 17 418,90 €

Nombre limité de patients
CI si atteinte hépatique sévère

- ✓ **Prise de poids**
- ✓ **Amélioration IPE (1) (2) / tolérance glucidique**
- ✓ **Fonction respiratoire**
- ✓ **SF ORL**
- ✓ **Qualité de vie / exacerbation**



Structure of ivacaftor



G551D Mutation - Class III gating defect

G551D mutation defect reversed with ivacaftor

ORKAMBI® : Lumacaftor (correcteur) + Ivacaftor (potentiateur)

Pour les patients **F508 del (homozygotes)**.

2016 : > 12 ans

2018 : pour les 6 - 11ans

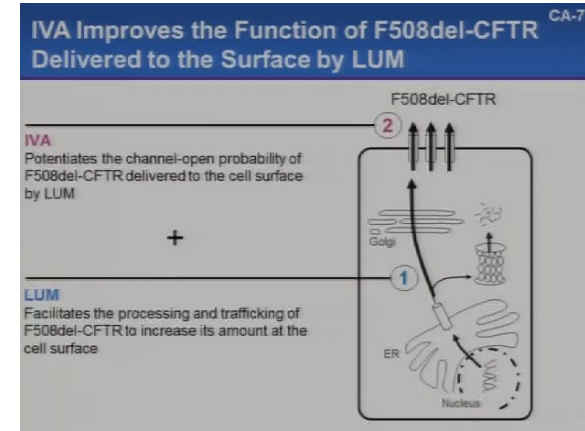
2019 : > 2ans

2023 : > 1an

Coût d'un traitement mensuel mensuel pour un adulte : 10 484,04 €

- ✓ **Prise de poids / Meilleure qualité de vie**
- ✓ **Moins d'exacerbations et hospitalisations**
- ✓ **Effet modeste sur le VEMS**

- ✓ **Effets secondaires : bronchospasme++ / troubles de humeur**




ORKAMBI®
 (lumacaftor/ivacaftor)
 200 / 125 mg • 100 / 125 mg tablets
 100 / 125 mg • 150 / 188 mg oral granules

SYMKEVI ® *Tezacaftor(correcteur) + Ivacaftor (potentiateur)*

- Etude EXPAND /EXTEND : patient F508Del / Mutation avec **fonction résiduelle CFTR** (*N Engl J Med. 2017;377(2):2024-35*)
- Etude EVOLVE/EXTEND : patient homozygote F508del (*N Engl J Med. 2017 Nov 23;377(21):2013-2023*)
 - **Efficacité légèrement supérieure à l'Orkambi et traitement mieux toléré chez homozygotes Del F 508**
 - **Gain VEMS / Nb exacerbations /qualité de vie / BMI**
- **Avis favorable HAS Mai 2020**
- **Commercialisé en France depuis Juillet 2021.**

TRIKAFTA® / KAFTRIO® (Elexacaftor, Tézacaftor, Ivacaftor : ETI)

- Un potentiateur et 2 correcteurs de la protéine CFTR.
- ELEXACAFOTOR : agit sur la stabilité et le transport du canal, comme TEZACAFOTOR mais au niveau d'un site différent
- Pas d'efficacité démontrée des bithérapies (Orkambi et Symkevi) chez les patients hétérozygotes deltaF508 – mutation à fonction minimale (Classe I-II ou classe II-II)
- Autorisation de mise sur le marché (AMM) américaine dès le mois d'octobre 2019 sous le nom de Trikafta®



Historique accès à ETI en France

- ATU compassionnelle pour CF > 12 ans et plus; VEMS < 40% : décembre 2019 à juin 2021
- Commercialisation pour le F508del/MF et F508del/F508del >12 ans 10 juillet 2021 –
- Extension 12 ans et plus environ janvier 2022 pour F508del/Any
- Extension au 6/11 ans Juillet 2022
- Extension dès 2 ans pour F508 Del /any Sept 2023

Spécificité française : programme compassionnel .

- CPC 1 : mai 2022 : >12 ans pas de F508del et VEMS<40%
- CPC3 : juin 2023 : 6 ans et plus; pas de F508del et toutes mutations sauf celles ne produisant pas de protéine (et déjà testées en clinique dans le programme 1).

Récapitulatif des autorisations au 1er Mai 2024

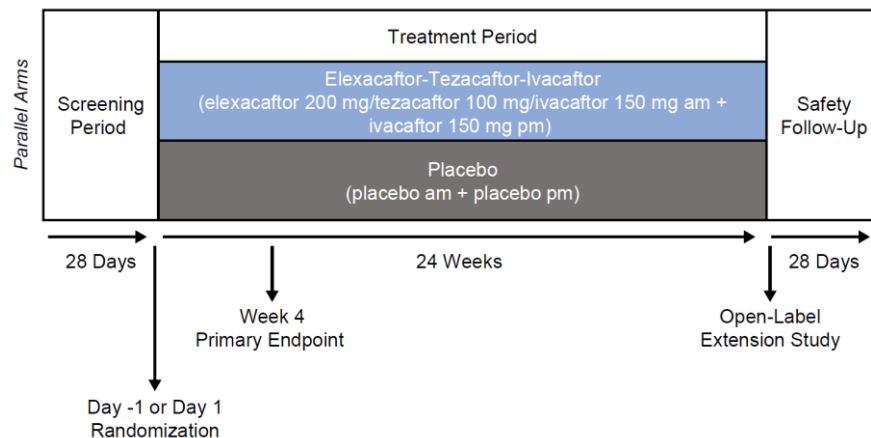
Classe âge /profil Génétique	homozygote F508del/F508 del	F508del/ fonction Résiduelle	F508del/ fonction Minimale	F508del/ Gating	sans F508del avec une gating	sans F508del ni gating
>12 ans	Kaftrio® Symkevi® Orkambi®	Kaftrio® Symkevi®	Kaftrio®	Kaftrio® Kalydeco®	Kalydeco® Kaftrio® accès compassionnel	Kaftrio® accès compassionnel
6-11ans	Kaftrio® Symkevi® Orkambi®	Kaftrio® Symkevi®	Kaftrio®	Kaftrio® Kalydeco®	Kalydeco® Kaftrio® accès compassionnel	Kaftrio® accès compassionnel
2- 5 ans	Kaftrio® Orkambi®	Kaftrio®	Kaftrio®	Kalydeco	Kalydeco®	
1-2 ans	Orkambi			Kalydeco	Kalydeco	
4 mois et >5 kg				Kalydeco®	Kalydeco®	

1. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 2019;381(19):1809-19. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al
2. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1940-8. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al.

(1) Middleton et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019;381(19):1809-19.

DESIGN de l'étude

- Phase 3 multicentrique (115 sites /13 pays)
- ≥ 12 ans, F508del/Fonction minimale (F/MF), stables, VEMS entre 40 et 90%
- Randomisé avec groupe placebo
- CJP S4: variation du VEMS à 4 semaines/ valeur de base
- CJS S4: variation Chlore sudoral, CFQ-R RD score/ valeurs de base + Tolérance
- CJS S24: VEMS, CS, CFQ-RD, Exacerbations, BMI, poids...



RESULTATS - Efficacité (1)

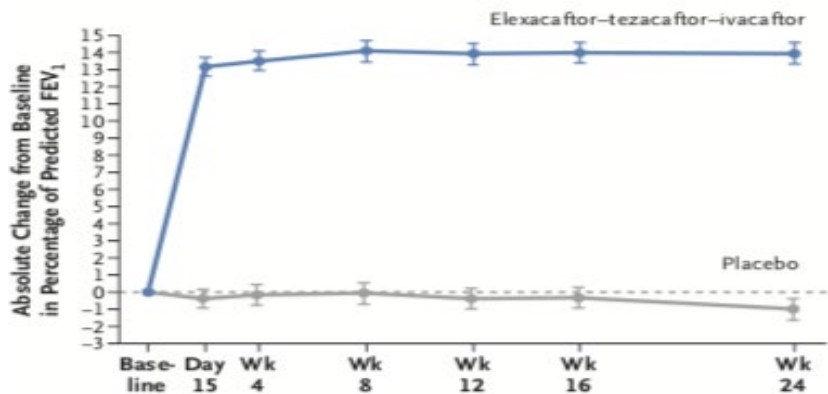
- CJP : Amélioration significative de la VEMS   4 semaines de traitement **+13,8%** (p<0,001)

Table 2. Primary and Key Secondary Efficacy End Points.*

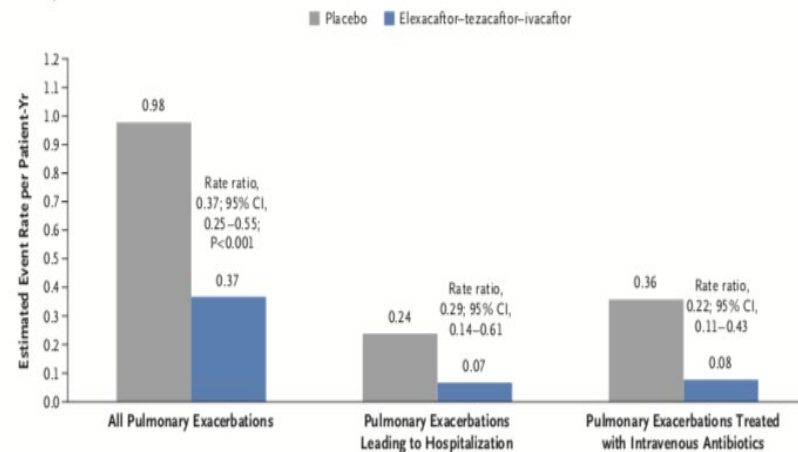
End Point	Elexacaftor–Tezacaftor– Ivacaftor (N=200)	Placebo (N=203)	Difference (95% CI)†	P Value
Primary end point: absolute change in percentage of predicted FEV ₁ from baseline at wk 4 (95% CI)‡	13.6 (12.4 to 14.8)	-0.2 (-1.3 to 1.0)	13.8 (12.1 to 15.4)	<0.001
Key secondary end points				
Absolute change in percentage of predicted FEV ₁ from baseline through wk 24 (95% CI)	13.9 (12.8 to 15.0)	-0.4 (-1.5 to 0.7)	14.3 (12.7 to 15.8)	<0.001
Pulmonary exacerbations through wk 24 — no. of events (annualized estimated event rate)§	41 (0.37)	113 (0.98)	0.37 (0.25 to 0.55)	<0.001
Absolute change in sweat chloride concentration from baseline through wk 24 (95% CI) — mmol/liter	-42.2 (-44.0 to -40.4)	-0.4 (-2.2 to 1.4)	-41.8 (-44.4 to -39.3)	<0.001
Absolute change in CFQ-R respiratory domain score from baseline through wk 24 (95% CI)¶	17.5 (15.6 to 19.5)	-2.7 (-4.6 to -0.8)	20.2 (17.5 to 23.0)	<0.001
Absolute change in body-mass index from baseline at wk 24 (95% CI)	1.13 (0.99 to 1.26)	0.09 (-0.05 to 0.22)	1.04 (0.85 to 1.23)	<0.001
Absolute change in sweat chloride concentration from baseline at wk 4 (95% CI) — mmol/liter	-41.2 (-43.1 to -39.2)	0.1 (-1.9 to 2.0)	-41.2 (-44.0 to -38.5)	<0.001
Absolute change in CFQ-R respiratory domain score from baseline at wk 4 (95% CI)¶	18.1 (15.9 to 20.4)	-1.9 (-4.2 to 0.3)	20.1 (16.9 to 23.2)	<0.001

RESULTATS - Efficacité

A Percentage of Predicted FEV₁, According to Visit



C Pulmonary Exacerbations



21
(2) Heijerman et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial Lancet. 2019;394(10212):1940-8.

DESIGN de l'étude

- Phase 3 multicentrique (44 sites/4 pays)
- Randomisé avec groupe contrôle (TEZA-IVA)
- MV \geq 12 ans, F508del homozygotes (F/F), stables, VEMS entre 40 et 90%
- CJP: variation du VEMS à 4 semaines/ valeur de base
- CJS: variation Chlore sudoral (CS), CFQ-R RD score/ valeurs de base + Tolérance

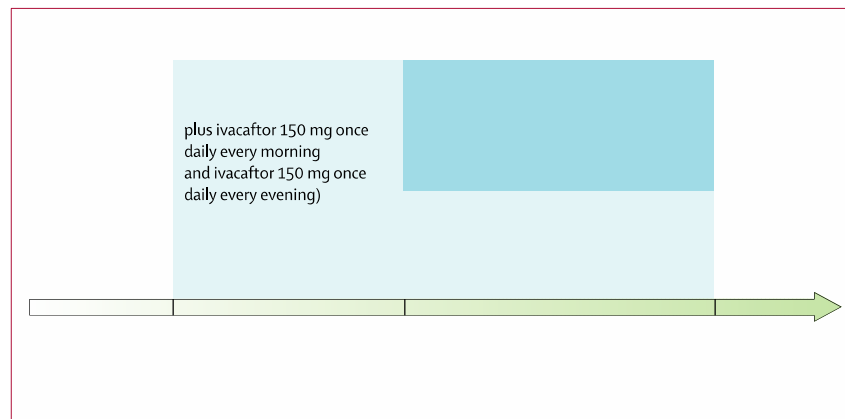
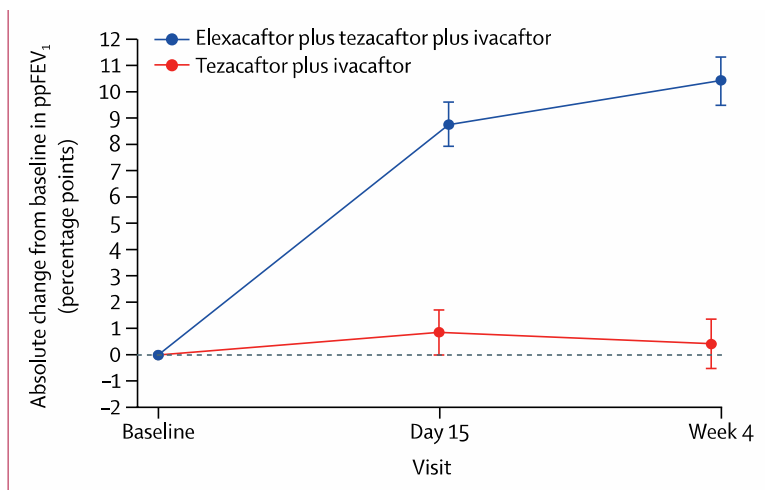


Figure 1: Study design

RESULTATS (CJP & CJS)



	Tezacaftor plus ivacaftor group (n=52)	Elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor group (n=55)	Difference* (95% CI)	p value†
Primary outcome				
Absolute change in ppFEV ₁ from baseline at week 4, percentage points	0.4 (-1.4 to 2.3)	10.4 (8.6 to 12.2)	10.0 (7.4 to 12.6)	<0.0001
Key secondary outcomes				
Absolute change in sweat chloride concentration from baseline at week 4, mmol/L	1.7 (-1.9 to 5.3)	-43.4 (-46.9 to -40.0)	-45.1 (-50.1 to -40.1)	<0.0001
Absolute change in CFQ-R respiratory domain score from baseline at week 4, points	-1.4 (-5.4 to 2.6)	16.0 (12.1 to 19.9)	17.4 (11.8 to 23.0)	<0.0001

- **IMC +0,6 kg/m²**
- **Poids +1,6 kg**

Chez l'enfant

- Bénéfiques sur état respiratoire et nutritionnel
- Supériorité par rapport Orkambi et Symkevi
- Bonne tolérance

Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. Am J Respir Crit Care Med. 2022 Dec 1;206(11):1361-1369.

*A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 203 Number 12 | June 15 2021*



Après les essais , la vraie vie

J21 Quimper
26 et 27
septembre
2024



Février 2020

- 32 ans
- Mère ,fille de 6 ans
- Sous OLD
- Cure antibiotiques /2 mois
- Pyo et SARM
- Corticoïdes au long cours (ABPA)
- NE sur gastrostomie
- Sur liste de greffe depuis sept 2019
- Arrêt travail

Aout 2024

- Reprise travail à 0,5 ETP
- Vélo (40 km le we) / jogging
- Retrait liste de greffe sept 2020
- Stop OLD
- Retrait CIP et sonde gastrostomie
- 1 seule cure IV début 2024 post grippe
- Insomnie , hyperactive
- Récidive ABPA

	Fev 2020	Mars 2020	2023	2024
Poids (Kg)	44	49,4	51	49
VEMS (%)	21	77	70	73
T6M/sat	425M / 91	685m/ 94	700 M / 96	740M /98%

Trikafta / Kaftrio délivré dans le cadre **d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative à titre « compassionnel »** chez l'adulte fin 2019.

- **En Mars 2021 : + de 400 patients sous trithérapie**
- **Avis positif de la Commission de transparence rendu par l'HAS en novembre 2020**
- **Etude « dans la vraie vie » colligée par l'ensemble des CRCM (1) (2)**
 - ✓ patients ayant initié l'elexacafort-tezacafort-ivacaftor du 24 décembre 2019 au 7 août 2020
 - ✓ dans les 47 centres français de la mucoviscidose
 - ✓ inclus de manière prospective
 - ✓ évaluation le 7 septembre 2020 en terme de sécurité et d'efficacité

REF. : (1) *AM J Respir Crit Care Med* 2021Feb18 Burgel et al

(2) *J Cyst Fibros* 2022 May; 21(3) :489-496

RESULTATS

245 patients (médiane [IQR] ppFEV1 = 29 [24; 34])

- ✓ Augmentation absolue moyenne (intervalle de confiance à 95%) de la ppFEV1 : **+15,1%** (+13,8 ; +16,4)
- ✓ Augmentation du poids : **+ 4,2 kg** (+3,9, +4,6; P <0,0001)
- ✓ Nombre de patients traités par oxygène à long terme : **- 50%**
- ✓ Ventilation non invasive : **- 30%**
- ✓ Alimentation entérale par sonde : **- 50%**
- ✓ Nombre de patients listés ou en cours de bilan pour la transplantation passé de **21,6 à 2 %**
 - Le nombre de transplantations pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose en France a diminué de 2 fois en 2020 par rapport aux 5 années précédentes ; le nombre de patients décédés sans transplantation n'a pas augmenté

CONCLUSION

Chez les patients atteints d'une maladie respiratoire sévère, l'elixacaftor-tezacaftor-ivacaftor est associé à une amélioration rapide de l'état clinique, conduisant souvent à reconsidérer l'indication de la transplantation pulmonaire.

Real-world response of pwCF to triple therapy with ELX/TEZ/IVA

Tümmler B (2023), Post-approval studies with the CFTR modulators Elexacaftor-Tezacaftor—Ivacaftor.

Front. Pharmacol. 14:1158207.doi: 10.3389/fphar.2023.1158207 (Mars 2023)

Domaine	Amélioration	Pas d'effet benéfique / effets indésirables
Général	Qualité de vie (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) respiratory domain score)	minor or no improvement of extrapulmonary symptoms in lung transplant recipients
CFTR bio markers	Réabsorption du chlorure médié par le CFTR dans le conduit de la glande sudorale Conductance du chlorure médiée par le CFTR dans l'épithélium respiratoire Sécrétion de chlorure médiée par le CFTR dans l'épithélium intestinal Sécrétion de bicarbonate médiée par le CFTR dans l'épithélium rénal	
Naso sinusien	SinoNasal Outcome Test (SNOT-22) of sinonasal quality of life Réduction de la polypose nasale, de l'opacification des sinus et de l'épaississement des muqueuses	
Voies respiratoires	amélioration de la fonction pulmonaire (spirométrie, LCI), réduction :des impactions mucoides , épaississement de la paroi bronchique, exacerbations pulmonaires, expectorations faibles ou inexistantes	consolidations, perfusion defects invaria
Microbiologie des voies aériennes	Réduction de la charge bactérienne, réduction des taux de détection de S. aureus et de P. aeruginosa	Persistence dysbiose

Real-world response of pwCF to triple therapy with ELX/TEZ/IVA

Domaine	Amélioration	Pas impact / effet indésirable
Immunologie	Réduction des marqueurs inflammation pulmonaire et sanguins	
Cardio vasculaire		Rare HTA
Nutrition Digestif	Amélioration absorption nutriments et vitamines liposolubles . Prise de poids	
Diabète lié à la Mucoviscidose	résultats discordants	
Pancréas	Oui	Pancréatite possible chez IPE
Hépatobiliaire		Fréquent majoration transaminases et bilirubine
Dermatologie		Rash , prurit . Acné
Reproduction / fertilité	Fertilité féminine et nbre de grossesses	
Santé mentale		5 à 10 % changement négatif chez adultes

Colonisation bactérienne et population adulte

- RESTRUCTURATION du MICROBIOTE qui regagne en diversité et baisse en abondance
- DIMINUTION : inflammation locale et systémique
charge bactérienne
- pas ou pas encore modification du profil avec toujours phénotypes de colonisation chronique
Pyo muqueux et / ou multi R
- Etude Lyonnaise 5 ans puis 1 an après ETI chez adultes :
 - ✓ baisse de la densité bactérienne globale et de la prévalence de la plupart des pathogènes
 - ✓ baisse colonisation bronchique chronique à *Ps aeruginosa*
 - ✓ plus vrai chez plus jeune
 - ✓ Limite : nombre et qualité des prélèvements .

Ne pas baisser garde sur:

- kinésithérapie poursuivi encombrement et recueil ECBC régulier
- aérosol antibiotique

Grossesses et modulateurs

- Fertilité améliorée chez femme
- Passage placentaire et dans le lait maternel
- Plusieurs cas de grossesses non prévues, précoces, après début ETI
- Effet positif ETI pour la mère sur déroulé grossesse et post partum
- 1eres Données rassurantes sur enfant exposé à ETI in utero (1, 2) (cataractes , variations BH)
- Attente résultats étude multi-centrique USA : *MAYFLOWERS* (3)

1.Nash EF, Middleton PG, Taylor-Cousar JL. Outcomes of pregnancy in women with cystic fibrosis (CF) taking CFTR modulators - an international survey. *J Cyst Fibros*. 2020 Jul;19(4):521-526.

2.Gur M, Pollak M, Bar-Yoseph R, Bentur L. Pregnancy in Cystic Fibrosis-Past, Present, and Future. *J Clin Med*. 2023 Feb 12;12(4):1468. doi: 10.3390/jcm12041468. PMID: 36836003

3.Maternal and Fetal Outcomes in the Era of Modulators (*MAYFLOWERS*) Jain R, et al. *BMJ Open Res* 2022;9:e001289

Impact sur le bien être mental

- Plus nuancé à réévaluer sur le long terme
- Possible implication d'ETI dans la survenue de troubles anxio-dépressifs, parfois sévères, chez une minorité de patients durant les premiers mois du traitement.

Mécanisme non élucidé (1)

Observations similaires ont été rapportées chez les enfants (2)

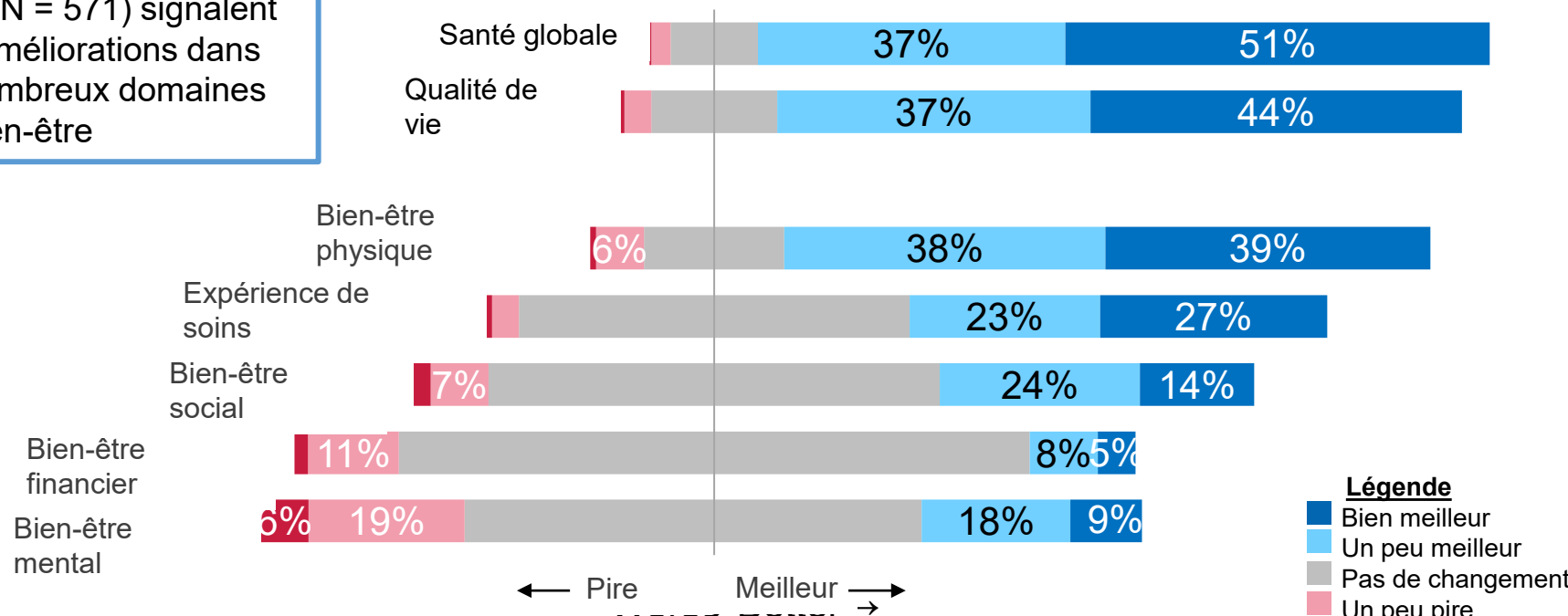
Vertex reconnaît aujourd'hui la dépression comme un effet secondaire potentiel.

1. Georgiopoulos AM. Management of neuropsychiatric symptoms in adults treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Pediatr Pulmonol.* 2023 Jul;58(7):1920-1930

2. Borawska-Kowalczyk U .Mental health after initiating triple CFTR modulators in a Polish paediatric cystic fibrosis centre - a preliminary report. P347. 46th European Cystic Fibrosis Conference.

Impact de l'ETI sur le bien-être des personnes atteintes de CF

Les personnes qui prennent actuellement de l'ETI (N = 571) signalent des améliorations dans de nombreux domaines du bien-être

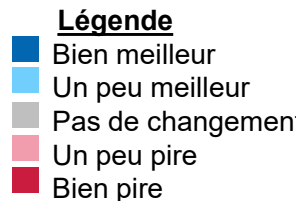
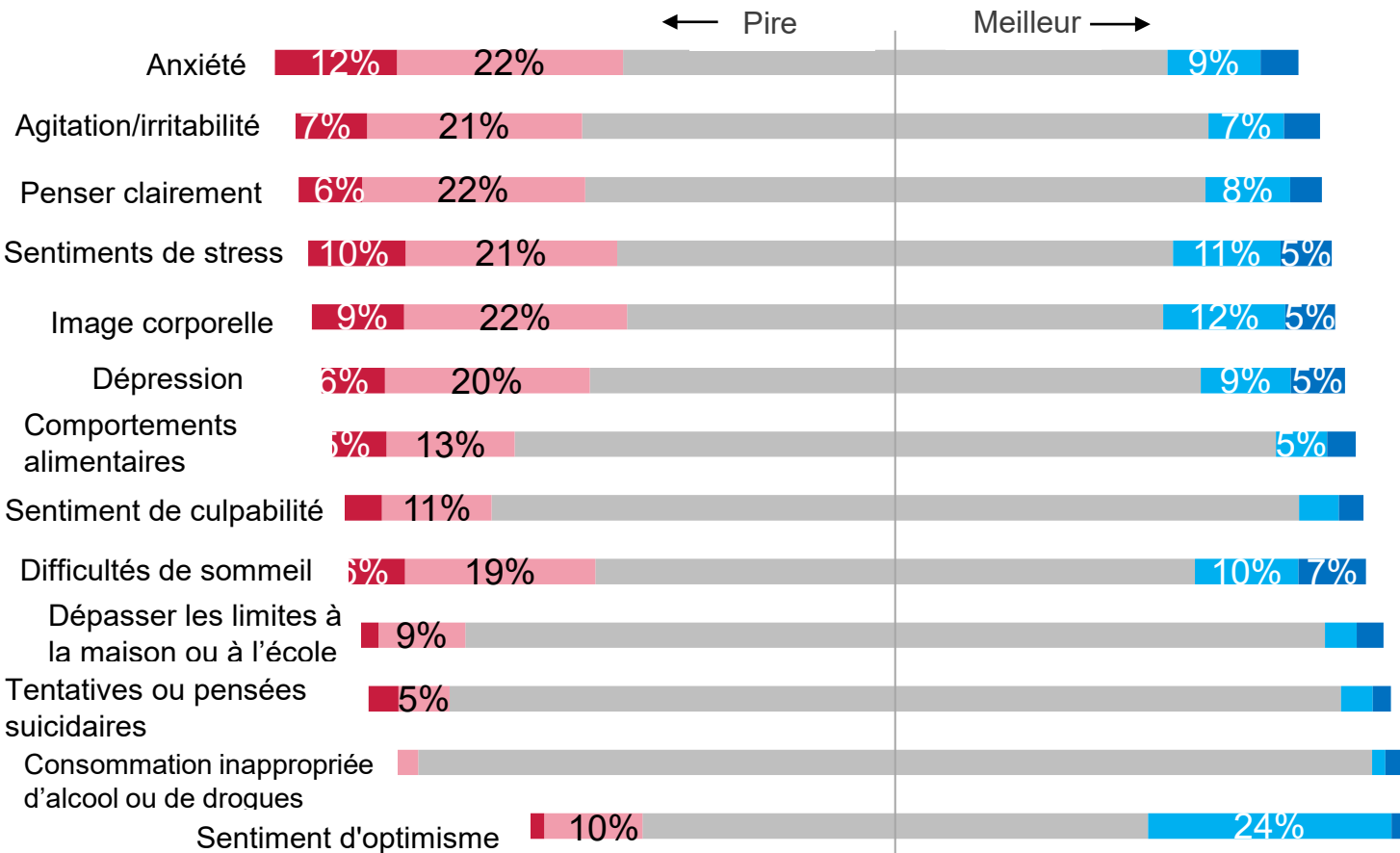


- Légende**
- Bien meilleur
 - Un peu meilleur
 - Pas de changement
 - Un peu pire
 - Bien pire

Citlers AD, Aliaj E, Cary J, King J, Alvarez J, Brown C, Cravens R, Frederick C, Georgiopoulos A, Goss C, Kazmerski T, Lawrence M, Lovell C, Roman C, Tillman L, Yu E. Highly-effective modulator therapies: Impact on the well-being of people living with cystic fibrosis and implications for the CF care model. Poster and podium presentation, North American CF Conference, Philadelphia, 2022.

Impact de l'ETI sur le bien-être mental

N = 571



Citeters AD, Aliaj E, Cary J, King J, Alvarez J, Brown C, Cravens R, Frederick C, Georgiopoulos A, Goss C, Kazmerski T, Lawrence M, Lovell C, Roman C, Tillman L, Yu E. Highly-effective modulator therapies: Impact on the well-being of people living with cystic fibrosis and implications for the CF care model. Poster and podium presentation, North American CF Conference, Philadelphia, 2022.


Une communauté clivée

- Patients éligibles aux modulateurs
- Patients Non éligibles
- Patients transplantés pulmonaires

Vécu des patients : non éligibles

- sentiment de “double peine”, aggravé par la large médiatisation des résultats.
- sentiment de culpabilité souvent exprimé par les parents .
- redoutent une banalisation de la mucoviscidose et une perte d'expertise des équipes.
- Ne pas pouvoir, pour des raisons règlementaires, « au moins essayer ETI » a généré beaucoup de ressentiment.



- Etude précoce après ATU compassionnelle 2019 (1) :
 - **euphorie** , devant le champ des possibles qui s'ouvre enfin à eux .
- Phase de transition a pu être délicate pour les patients les plus âgés :
 - difficultés liées à **pertes de repères médicaux et sociaux**
 - difficulté à adopter de nouvelles habitudes alimentaires.
- **Changement d'image corporelle** pas toujours bien vécu
 - attention particulière chez les adolescents en tant que potentiel frein à l'observance (2)
- Espacement des visites au CRCM
 - moindre recours aux soignants libéraux  manque / sentiment abandon
- Pour les plus jeunes pauci symptomatiques : Intérêt préventif de ETI non évident
Observance à interroger si dégradation clinique

(1) Martin C , Respir Med Res 2021 Nov;80:100829.

(2) E. Lyons¹, P349 . ECFS symposium 2023 .

Conséquences sur les soins

- Euphorie initiale partagée par le soignants
- Médecine personnalisée, préventive , ambulatoire
- Impact organisationnel : baisse des hospitalisations , venues en urgence.
- Repenser le CRCM :
 - Maintien des compétences pour les patients non éligibles
 - Prise en charge des nouvelles co-morbidités
(cancers , **obésité**, risque CV)
 - Retravailler les outils d' éducation thérapeutique
- Importance de la collaboration avec les laboratoires de génétique
- Place du conseil génétique

Avenir

La voie des modulateurs : *Sous réserve du maintien efficacité et innocuité à long terme .*

- extension des indications de ETI : au non Delta F
+ précoce
- nouveaux modulateurs + efficace étude VX18-121- 101
(vanzacaftor / tezacaftor /deutivacaftor)
- Nouvelles combinaisons avec amplificateurs et stabiliseurs

Autres voies de recherche : **pour patient non éligibles ou intolérants**

- **Thérapie génique** : regain intérêt ; 2 essais ont débuté
 - ReCode Therapeutics RCT2100-101 : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06237335> (phase 1 , sujet sains et CF)
 - Boehringer 1504-0001 : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06515002> (phase 1/ 2 CF)
- **Travaux equipe de F. Lejeune sur les mutations non-sens associées au codon stop UGA, DAP (2,6 diaminopurine).**
- **Travaux sur rhéologie du mucus**
- **Pour les patients transplantés : traitement du rejet chronique et des co- morbidites**

Merci pour votre attention

