







federation-crcm.org









## Progrès thérapeutiques peut-on proposer une réduction des traitements à visée respiratoire ?

Isabelle Durieu Lyon













federation-crcm.org







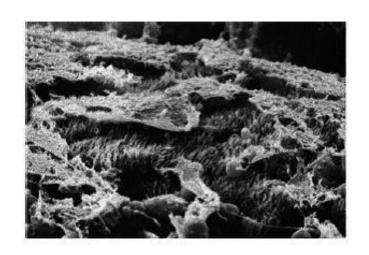


#### Liens d'intérêt

Investigateurs d'essais cliniques (Vertex, Novartis, Celtaxys, Spyryx, Proteostasis)

Invitation congrès ou intervenants (Novartis, Zambon, Vertex, Teva)

## Traitements symptomatiques de l'atteinte respiratoire de la mucoviscidose



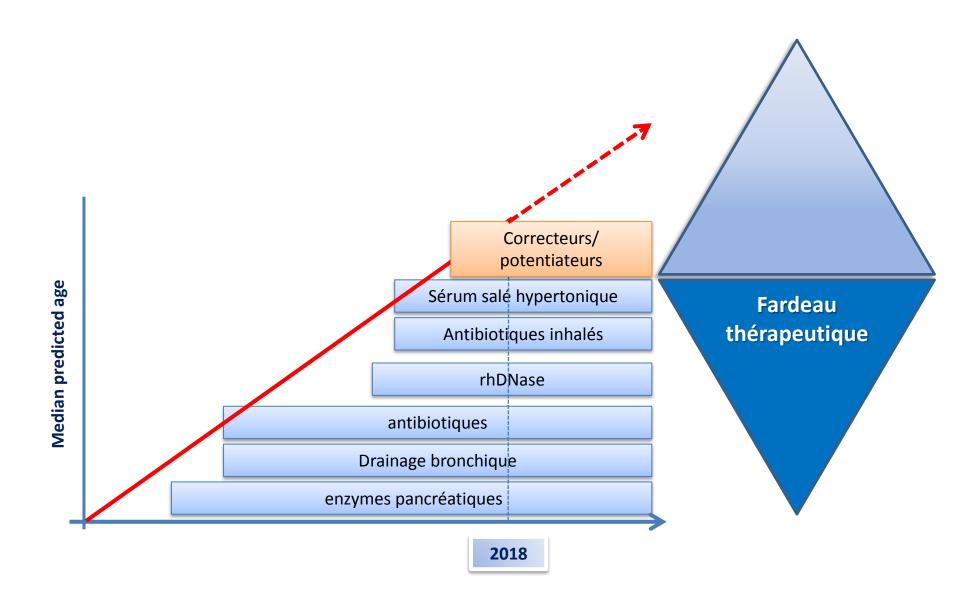
#### **DÉFAUT DE FONCTION DE CFTR**

- Anomalie de transport ionique
- Anomalies de liquides de surface
- Défaut de clairance muço-ciliaire
- Infection bactérienne chronique
- Inflammation chronique
- Lésions pulmonaires irréversibles

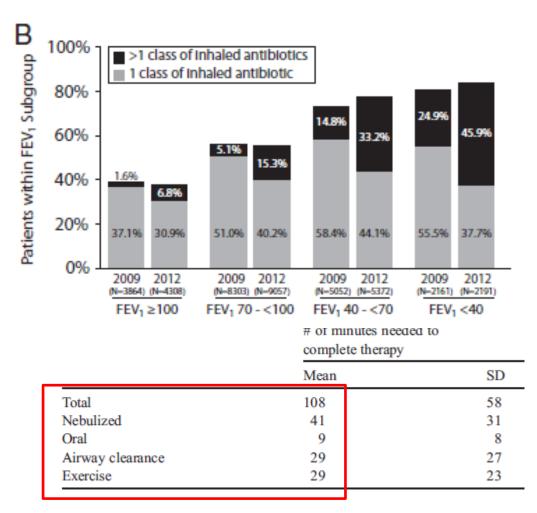
#### TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- Drainage bronchique
- mucolytiques
- Sérum salé hypertonique
- Antibiotiques inhalés
- Anti-inflammatoires
- Transplantation pulmonaire

## Les traitements correcteurs s'ajoutent-ils ou remplacent –ils les traitements symptomatiques?



#### Evaluation du fardeau lié au traitement actuel chez l'adulte



EC Dasenbrook. J Cystic Fibrosis 2015; 14:370

Sawicki et al. J Cystic Fibrosis. 2009; 8: 91-96









federation-crcm.org









#### pratique de l'aérosolthérapie en France (AEROMUCO)

#### Temps consacré à l'aérosolthérapie

30 minutes/j chez 67% des patients

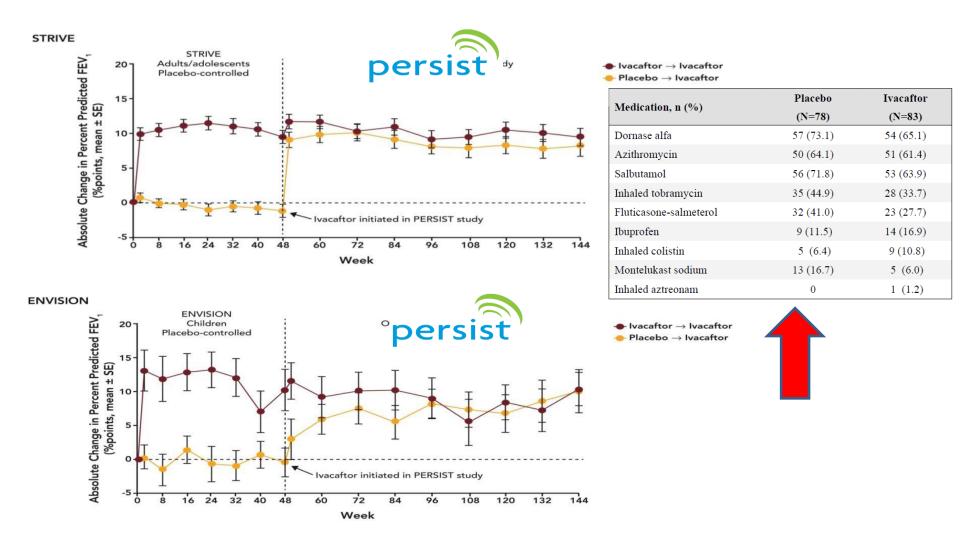
Entre 1 et 1,5 heure : 27,5%

2 heures ou plus : 5,5%

En moyenne un patient prend 1,6 TI / jour

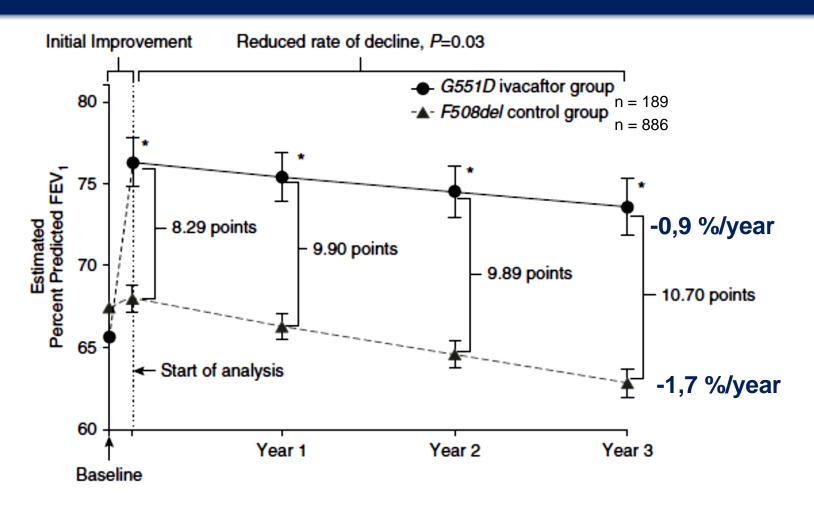
93% des patients considèrent au moins un de leurs TI comme utile : note médiane 8 (moy.7,5) sur une échelle de 0 à 10

## IVACAFTOR: amélioration rapide et persistante de la fonction respiratoire en adjonction aux traitements de fond



Ramsey BW et al. New Engl J Med 2011. Davies JC. Am J Respir Crit Care Med 2013. McKone E. Lancet Respir Med. 2014

## IVACAFTOR: amélioration rapide et persistante de la fonction respiratoire en adjonction aux traitements de fond



Amélioration rapide et ralentissement du déclin respiratoire en adjonction des autres traitements utilisés (dont la RhDNase prescrite chez 2/3 des patients)

#### Rappel des résultats de RhDNase (Pulmozyme®)

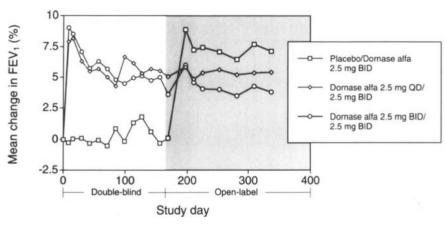


Figure 5. Mean percent change from baseline in FEV<sub>1</sub> by treatment group during Phase III double-blind and open-label extension periods. "Daily" and "twice-daily" are abbreviated QD and BID, respectively. Adapted from Fuchs et al. (21).

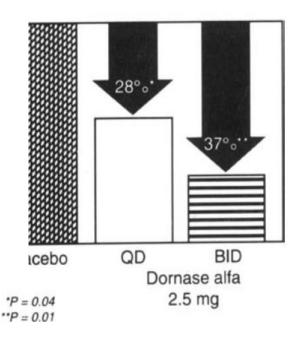


Figure 4. Age-adjusted relative risk of protocol-defined respiratory tract infectious exacerbations requiring parenteral antibiotic therapy by treatment group [placebo, daily dosing (QD), or twice-daily dosing (BID)] during the Phase III double-blind study. Adapted from Fuchs et. al. (21).

## Quelles modifications de traitement observe-t-on chez les patients traités par lvacaftor en dehors des essais cliniques?

Etude observationnelle française des patients porteurs d'une mutation Gly551Asp-CFTR après 1 et 2 de traitement par Ivacaftor.

- N= 57
- Age moyen: 17.6 VEMS moyen: 72%.

|                            | Baseline | à 1 an   |       | à 2 ans  |       |
|----------------------------|----------|----------|-------|----------|-------|
|                            | % de     | % de     | Р     | % de     | Р     |
|                            | patients | patients | Value | patients | value |
|                            | (n=57)   | (n=56)   |       | (n=48)   |       |
| Azithromycine              | 47.4     | 35.7     | 0.039 | 31.3     | 0.004 |
| RhDNase                    | 56.1     | 50.0     | NS    | 39.6     | 0.021 |
| Sérum salé<br>hypertonique | 15.8     | 8.9      | NS    | 2.1      | NS    |
| Antibiotiques inhalés      | 59.6     | 57.1     | NS    | 50.0     | NS    |

#### D Hubert et al.(JCF 2017)

Quelles modifications de traitement observe-t-on chez les patients traités par lvacaftor en dehors des essais cliniques?

#### Y-a-t-il justification à arrêter l'azithromycine?

- Plus de 60% des patients traités par azithromycine dans les essais IVACAFTOR
- Le bénéfice à long terme de l'azithromycine (au-delà d'un an) est-il démontré ?
- Y –a-t-il des effets secondaires de l'utilisation prolongée (ototoxicité, troubles du rythme cardiaque chez les patients plus âgés? Données controversées sur les mycobactéries?)

Principi et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Published online february 2015

## Azithromycine: effet persistant sur le ralentissement du déclin respiratoire?

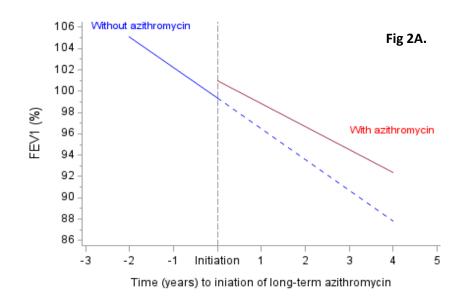
Analyse des données du Registre Français de la Mucoviscidose.

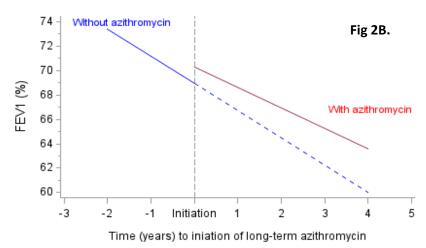
ETUDE AZITHRO-RC20140501085 Evaluation de l'intérêt de la poursuite de l'azithromycine en continu chez les patients atteints de mucoviscidose au-delà de deux ans :

Effet favorable persistant.

Mais Pas de données d'analyse
des effets secondaires potentiels à
long terme dans cette étude



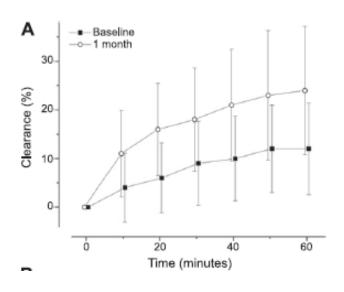




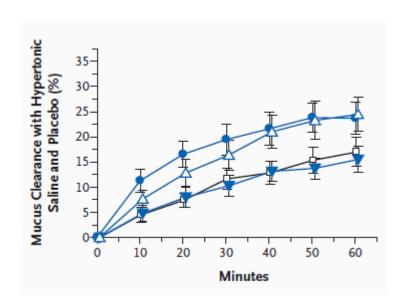
Rabilloud et al Seville Juin 2017; en cours de soumission

#### Ivacaftor et clairance mucociliaire

#### **Ivacaftor**



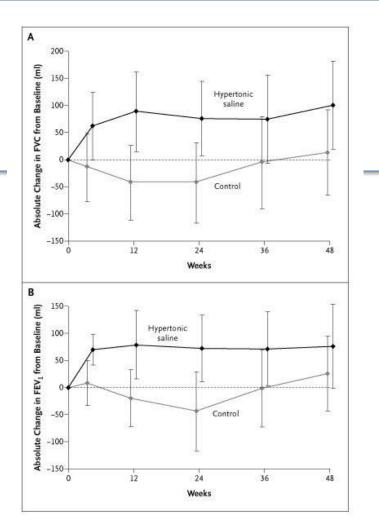
#### Sérum salé hypertonique

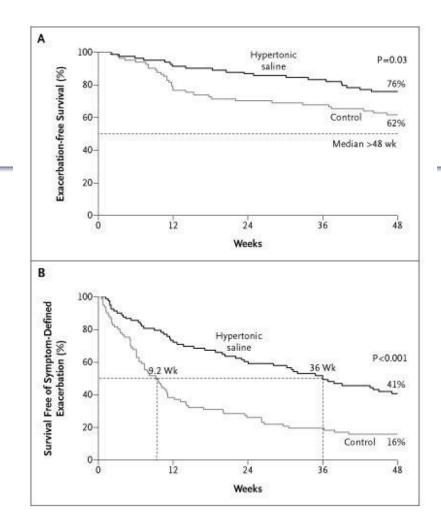


Cohorte GOAL.

S Rowe et al AJRCCM 2014.

SH Donaldson N Engl J Med 2006.





Le sérum salé hypertonique précédé d'un bronchodilatateur est un traitement efficace et peu couteux sur le ralentissement du déclin du VEMS et sur la diminution de la fréquence des exacerbations



#### Effet du traitement par Ivacaftor sur Pseudomonas aeruginosa

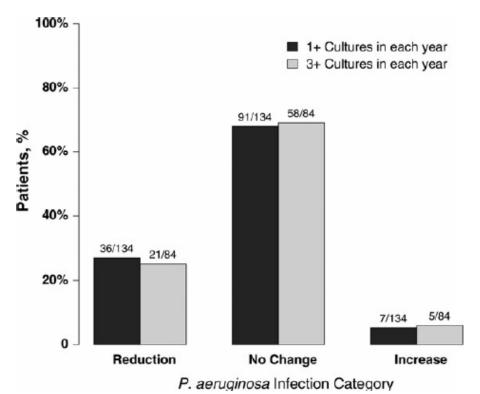
| Nombre de patients débutants le traitement | N  |
|--|----|
| 2012                                       | 53 |
| 2013                                       | 18 |
| Total                                      | 71 |

|                      | Année-1   | Année+2   | р      |
|----------------------|-----------|-----------|--------|
| Nombre de patients   | 67        | 68        |        |
| Consultations(moy n) | 6.1       | 4.9       | 0.0003 |
| Ps aeruginosa, n(%)  | 38 (56.7) | 25 (36.8) | 0.0313 |

| Ps Aeruginosa Année+2 versus Année-1 | N  | %    |
|--------------------------------------|----|------|
| apparition                           | 3  | 4.2  |
| disparition                          | 15 | 21.1 |
| Pas de changement                    | 46 | 64.8 |



## Effet du traitement par Ivacaftor sur *Pseudomonas aeruginosa* (cohorte GOAL)



Supplementary Table 1. Chronic CF Medication prevalence

|  | Year             |      |                 |          |         |
|--|------------------|------|-----------------|----------|---------|
|  | Before ivacaftor |      | After ivacaftor |          |         |
|  | N                | %    | N               | <b>%</b> | p-value |
| Inhaled tobramycin                     | 66               | 43.7 | 53              | 35.1     | 0.16    |
| Other inhaled antibiotics <sup>a</sup> | 47               | 31.1 | 47              | 31.1     | 0.99    |
| Oral macrolides                        | 96               | 63.6 | 88              | 58.3     | 0.41    |
| Other oral antibiotics                 | 27               | 17.9 | 24              | 15.9     | 0.76    |
| Dornase alpha                          | 126              | 83.4 | 122             | 80.8     | 0.65    |
| Hypertonic saline                      | 94               | 62.3 | 92              | 60.9     | 0.91    |
| Oral prednisone                        | 9                | 6    | 6               | 4        | 0.60    |
| Ibuprofen                              | 3                | 2    | 2               | 1.3      | 0.98    |
| Pancreatic enzymes                     | 140              | 92.7 | 135             | 89.4     | 0.42    |

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> including aminogylcosides, colistin, and aztreonam

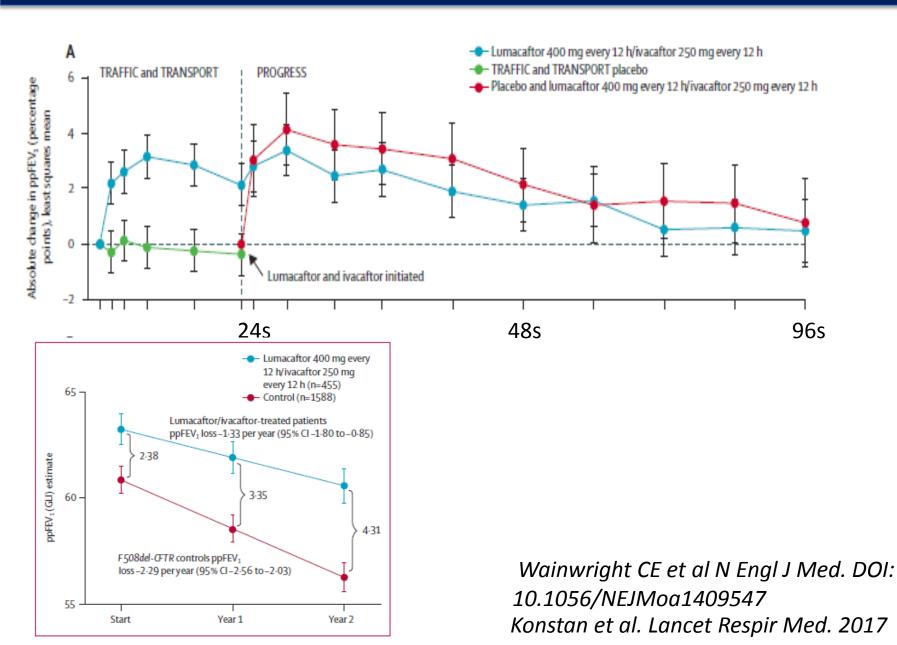
Pourcentage de réduction plus élevé que ce qui a été rapporté avec d'autres traitements y compris les antibiotiques inhalés

#### Effet du traitement par Ivacaftor sur Pseudomonas aeruginosa

- réduction de la densité de *Ps aeruginosa* dans le sputum
- réduction des marqueurs d'inflammation <u>pendant la</u> <u>première année de traitement</u>
- infection persistante chez les patients colonisés chroniques à Ps aeruginosa

Restoring CFTR Function Reduces Airway Bacteria and Inflammation in People With Cystic Fibrosis and Chronic Lung Infections

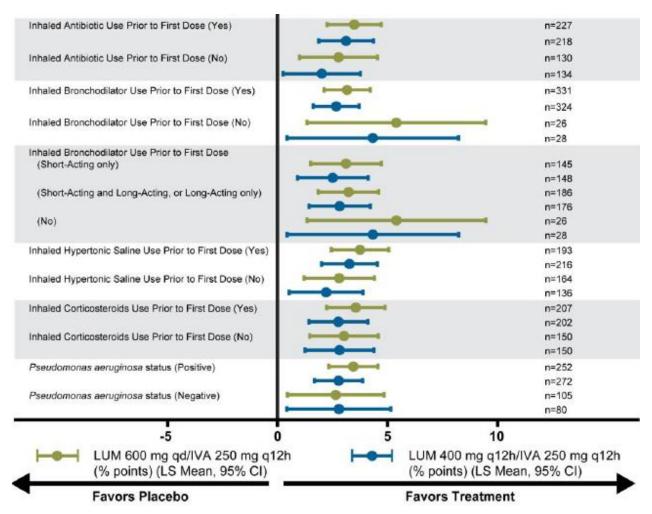
KB Hisert AJRCCM 2017



#### Traitements de fond utilisés dans les essais thérapeutiques

|  | TRAFFIC       |   |  | TRANSPORT     |  |   |
|--|---------------|---|--|---------------|--|---|
|  | Placebo N=184 | LUM<br>(600 mg qd)/ IVA<br>(250 mg q12h)<br>N=183 | LUM<br>(400 mg q12h)/<br>IVA<br>(250 mg q12h)<br>N=182 | Placebo N=187 | LUM<br>(600 mg q12h)/<br>IVA<br>(250 mg q12h)<br>N=185 | LUM<br>(400mg q12h)/<br>IVA<br>(250 mg q12h)<br>N=187 |
| Chronic pulmonary or respiratory CF therapy use at baseline, % |               |   |  |               |  |   |
| Bronchodilators  | 172 (93.5)    | 169 (92.3)  | 173 (95.1)   | 170 (90.9)    | 173 (93.5)   | 171 (91.4)  |
| Dornase alfa   | 135 (73.4)    | 136 (74.3)  | 123 (67.6)   | 146 (78.1)    | 153 (82.7)   | 150 (80.2)  |
| Inhaled antibiotics  | 122 (66.3)    | 109 (59.6)  | 113 (62.1)   | 136 (72.7)    | 123 (66.5)   | 112 (59.9)  |
| Azithromycin   | 109 (59.2)    | 108 (59.0)  | 95 (52.2)  | 124 (66.3)    | 125 (67.6)   | 120 (64.2)  |
| Inhaled hypertonic saline                                      | 100 (54.3)    | 97 (53.0)   | 112 (61.5)   | 120 (64.2)    | 100 (54.1)   | 115 (61.5)  |
| Inhaled corticosteroids  | 113 (61.4)    | 109 (59.6)  | 109 (59.9)   | 107 (57.2)    | 104 (56.2)   | 103 (55.1)  |

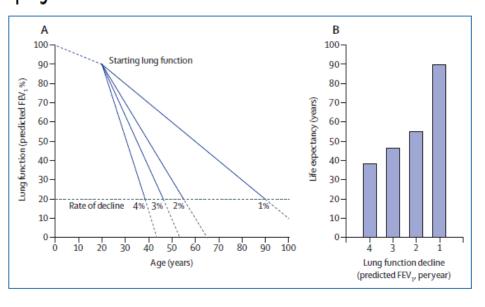
## Pas de différence de résultat quelque soit les traitements de fond associés



**Pooled Subgroup Analysis** 

Treatment Difference vs Placebo: Absolute Change from Baseline in Percent Predicted FEV, at Week 24 Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547

## A little CFTR can change a lot: slowing cystic fibrosis progression



S Rowe. Lancet Respir Med 2016

Aucune donnée de la littérature ne permet de proposer d'allègement des traitements de fond chez les malades traités par LUMA/IVA

### Les traitements correcteurs de CFTR peuvent-ils conduire à des modifications des traitement de fond?

#### **IVACAFTOR**

#### **EFFETS**

- Amélioration de la clairance muco-cilaire
- Diminution des marqueurs d'inflammation et possible éradication des colonisations récentes ou intermittentes à pseudomonas
- Infection persistante des patients colonisés chronique à Ps Aeruginosa

#### Que peut-on arrêter?

- Dornase alfa ? Effet additif ?
- Sérum salé hypertonique? Bénéfice comparable
- Azithromycine?
- Antibiotiques inhalés:
  - arrêt parfois possible au cours des colonisations intermittentes?
  - ils doivent être maintenus chez les patients colonisés chroniques à Ps Aeruginosa

#### **LUMACAFTOR/IVACAFTOR**

Aucun allégement des traitements de fond n'est à ce jour légitime ?

#### Traitements correcteurs de CFTR et fonction pancréatique

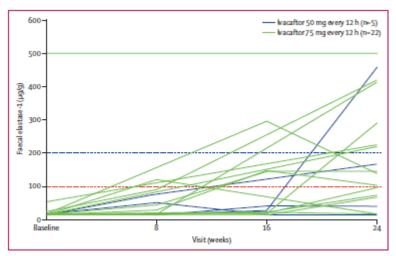
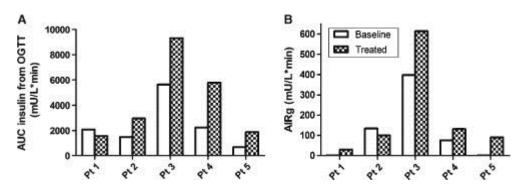


Figure 5: Faecal elastase-1 concentrations in each patient with available data

Davies JC. Lancet Respiratory. 2016 doi:10.1016/S2213-2600(15)00545-7

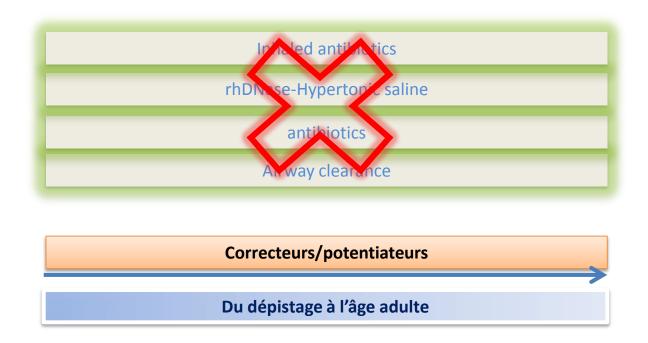
Faecal elastase 1 data were available for 27 patients. The one patient with baseline faecal elastase-1 greater than 500  $\mu$ g/g (upper limit of quantitation) had the Gly551Asp/Arg117His mutation andwas not receiving pancreatic enzyme supplementation. A faecal elastase-1 concentration of less than 200  $\mu$ g/g (blue horizontal dotted line) is associated with exocrine pancreatic insufficiency, and a concentration of less than 100  $\mu$ g/g (red horizontal dotted line) is associated with severe exocrine pancreatic insufficiency.



Bellin MD. Pediatr Diabetes. 2013 doi:10.1111/pedi.12026.

En France **Etude GLUCORRECTOR** en cours chez des patients traités par LUMA/IVA (Pr Laurence Kessler)

#### Traitements correcteurs de CFTR introduits précocément? Peut-on espérer un changement de l'histoire naturelle de la maladie ?



Quel(s) traitement(s) pourra-t-on ne pas prescrire demain?

## LYON 5-7 AVRIL 2018 CENTRE DES CONGRÈS

#### 3°JOURNÉES FRANCOPHONES DE LA MUCOVISCIDOSE

#### Bienvenue à Lyon



# Merci pour votre attention!







