

# Suivi en vie réelle des patients sous Kaftrio®

Paola De Carli – Vaincre la Mucoviscidose

Données fournies par Isabelle Sermet – Institut Necker

(Modul-CF et KAF-CF)





## **La cohorte pédiatrique : objectifs**

**Une atteinte pulmonaire encore peu évoluée, qu'il faut préserver**

- ✓ Déterminer si les modulateurs de CFTR sont susceptibles de modifier l'histoire naturelle de la maladie :
  - ralentir la dégradation pulmonaire, voire l'empêcher
  - limiter la colonisation pulmonaire
  - impact sur la fonction pancréatique
  - impact sur la croissance et la puberté
- ✓ Déterminer la tolérance à court et long terme





## La cohorte pédiatrique : spécificités

**Une population présymptomatique  
et une réponse variable aux modulateurs de CFTR**

Les critères de jugement utilisés dans les études randomisées (VEMS, fréquence des exacerbations, statut nutritionnel), le plus souvent normaux dans cette population, sont insuffisamment sensibles pour le suivi de la cohorte.

- ✓ Définir des nouveaux biomarqueurs





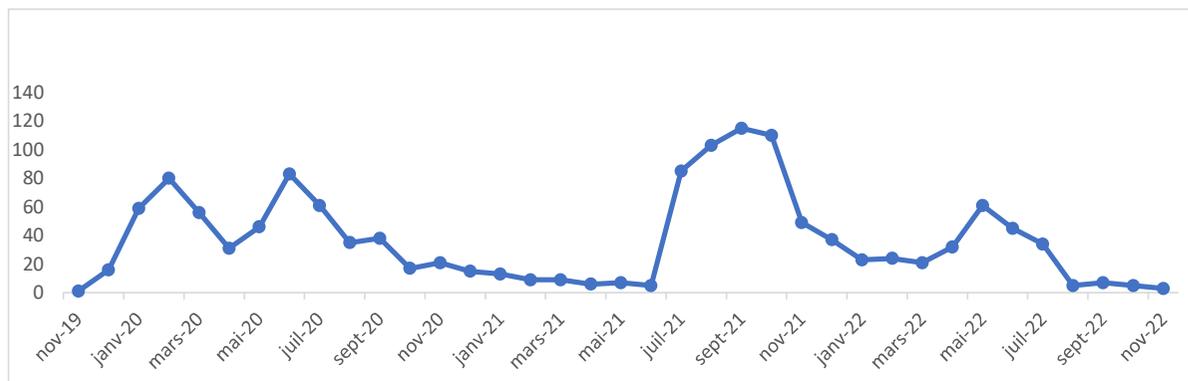
## Retombées attendues du suivi en vraie vie

- ✓ Valider des paramètres de surveillance pour guider les stratégies thérapeutiques de façon standardisée
- ✓ Identifier les patients non répondeurs aux modulateurs de CFTR et adapter leur prise en charge
- ✓ Mieux comprendre les facteurs associés à la réponse
- ✓ Envisager le passage d'Orkambi à Kaftrio
- ✓ Mise en place de biobanque d'images et de sécrétions bronchiques.





# Les inclusions : entre Nov. 2019 et Nov. 2022



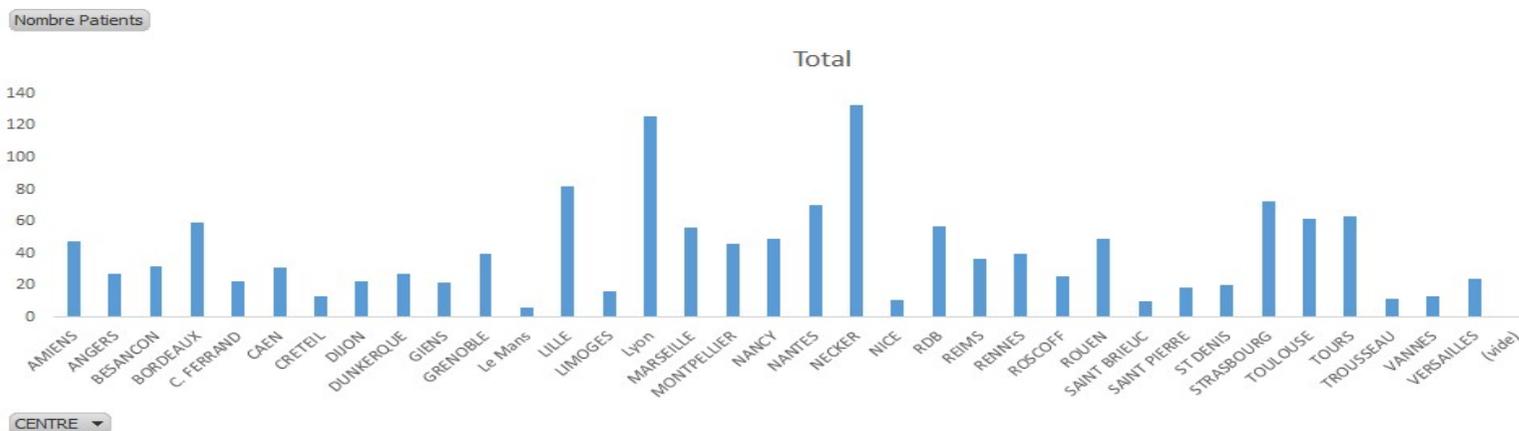
**617 patients sous Orkambi (2-12 ans)**

**747 patients sous Kaftrio (5-18 ans)**

615 n'ont jamais eu Orkambi

132 sont passés à Kaftrio

## 35 centres ouverts





## Première analyse des données

- ✓ Switch Orkambi → Kaftrio
  - Test de la sueur : normalisation sous Kaftrio
  - Prise de poids : effet significatif de l'addition d'un correcteur
- ✓ Kaftrio :
  - Gain moyen de 10% de fonction respiratoire
  - Diminution des paramètres inflammatoires à M1 (sang et crachats)
- ✓ Focus sur l'infection :
  - Réduction significative des exacerbations
  - Baisse nbre de colonisations chroniques à Pa
  - Hausse du nbre d'ECBC négatifs à Pa (au moins 3)
  - NS pour *Staphylococcus aerus*





## Principales réalisations et travaux en cours

- ✓ Standardisation de 2 paramètres :
  - **scanner pulmonaire en basse ou très basse dose**
    - Evaluation en Intelligence artificielle
  - **prélèvements respiratoires par crachat induit**
    - Evolution des pratiques (vs frottis oro-pharyngés)
- ✓ Constitution d'une biobanque (crachats et sang)
- ✓ Suivi de plusieurs sujets d'intérêts :
  - score gastroentérologique (Enaud / Abély / Languepin)
  - évaluation de la puberté (Huet)
  - régulation glycémique (Weiss)
  - LCI (Reix)
  - Minéralisation osseuse
  - Foie





# KAF-CF : un projet qui évolue

**Variants de CFTR non inclus dans l'AMM de Kaftrio® : Exploration préclinique individualisée**

**Un protocole standardisé** : recueil de cellules nasales sur site, peu invasif, milieu de transport permettant la survie à température ambiante, pendant au moins 48 heures.

**→ Caractérisation du niveau de restauration de l'activité de CFTR par la triple combinaison ETI sur des cultures primaires épithéliales nasales**

✓ Objectif principal au départ :

Mettre cette expertise au service des patients, en apportant la preuve de la restauration de l'activité de CFTR sur leur tissu, dans l'optique de demander aux autorités sanitaires l'obtention du traitement.

✓ Aujourd'hui :

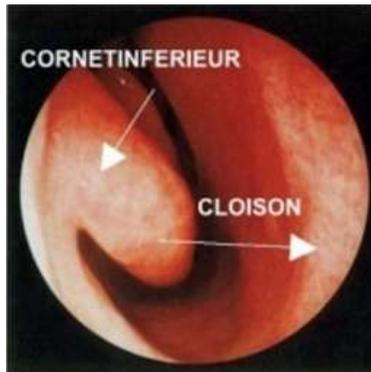
Déterminer les patients qu'il ne faut pas traiter par ETI car leur génotype ne sera pas répondeur, mais aussi tester des mutations spécifiques pour éviter la perte de chance des patients concernés.





# Culture de cellules nasales primaires

Prélèvement



Transport

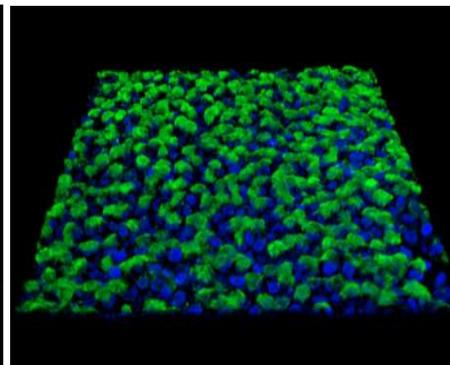
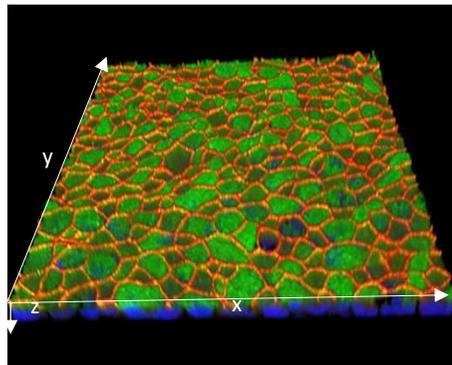


Expansion



ZO-1 Keratin 8 Nucleus

$\alpha$ Tubulin

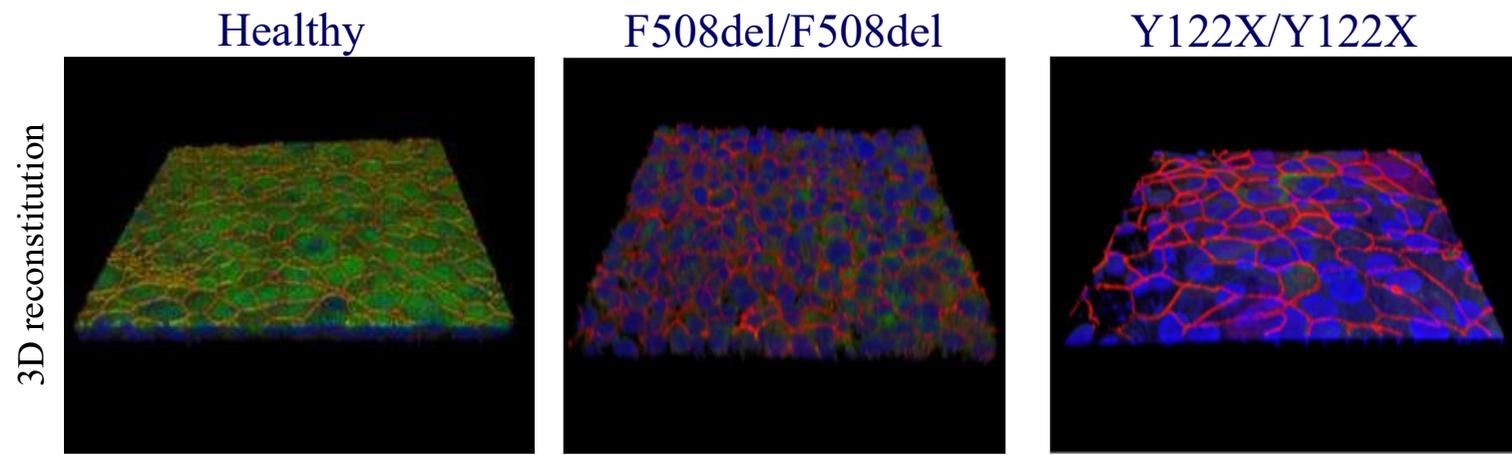


*6 semaines pour obtenir un épithélium*

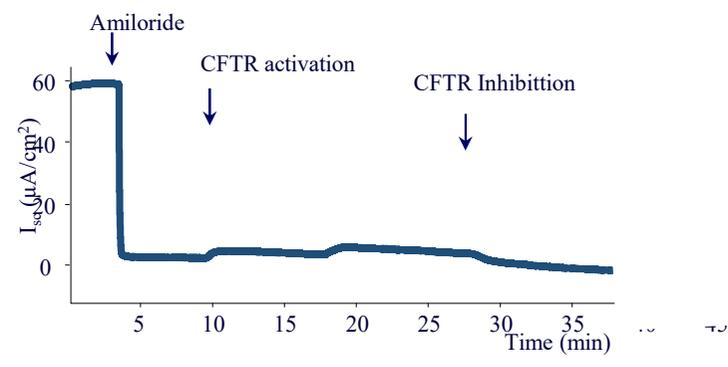
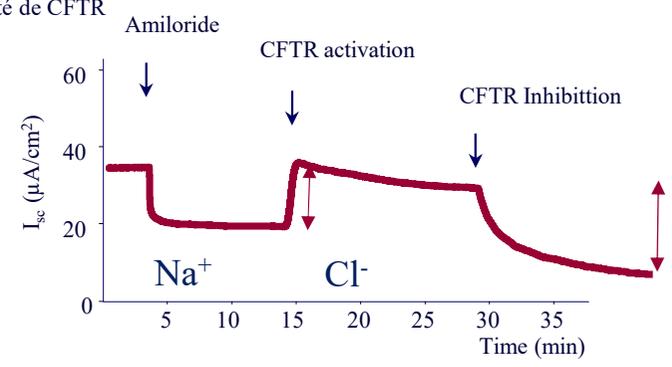
*Pranke et al, Scient Report 2017  
Pranke et al. AJRCCM 2019  
Masson et al. J Cyst Fibr 2018  
Noel et al. J Physiol 2022  
Kelly et al. JOVE 2022*



# Mesure de l'activité de CFTR



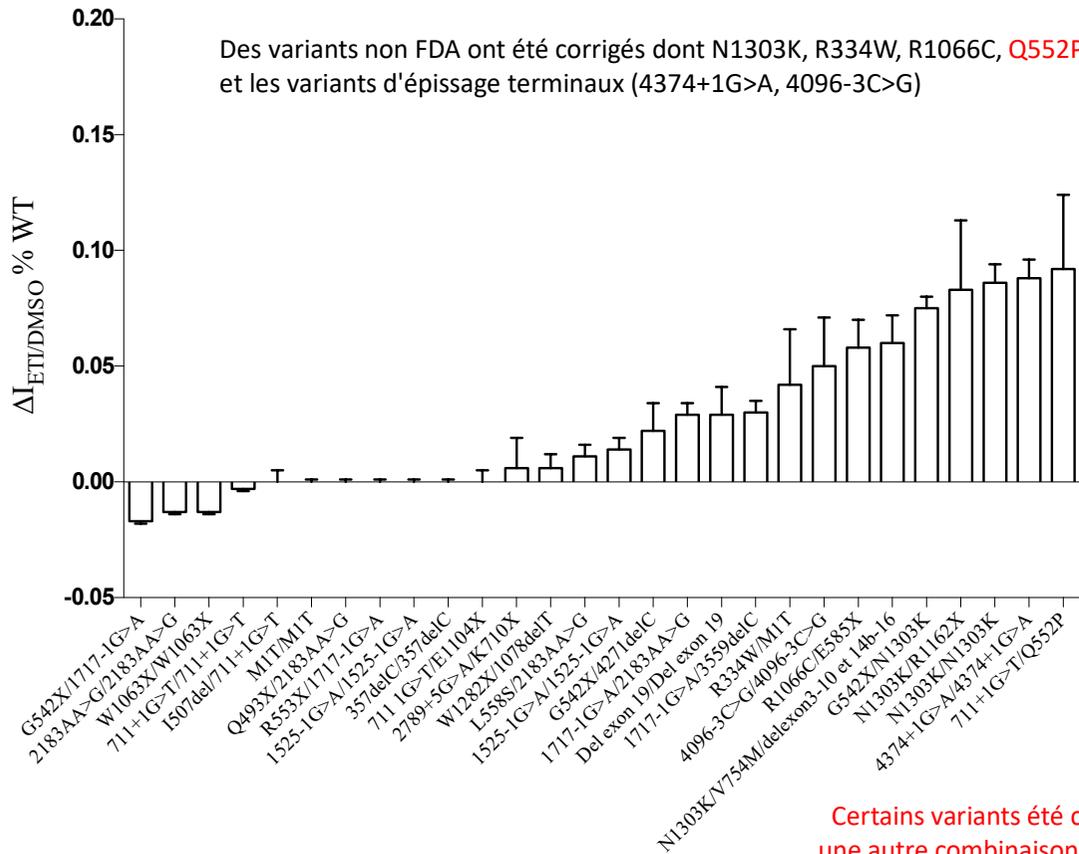
Activité de CFTR



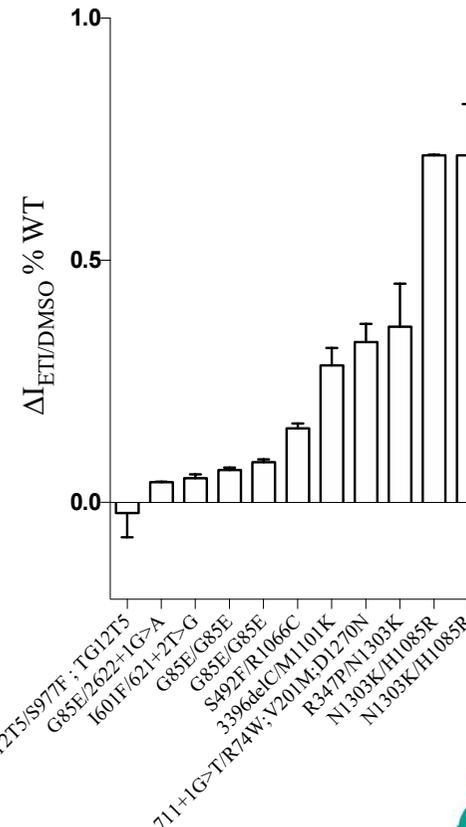


# KAF-CF : restauration de l'activité de CFTR selon le génotype

## « variants non FDA » (34)

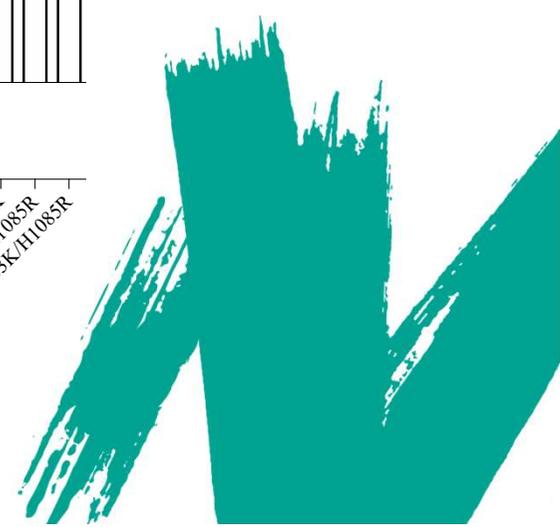


## « variants FDA » (11)



ETI a augmenté de manière significative l'activité CFTR des variants :

- I601F, G85E, S492F, M1101K, R347P, R74W; V201M; D1270N et H1085R.





## KAF-CF : les résultats jusqu'à présent

- ✓ La correction de l'activité CFTR a été étroitement significativement corrélée au changement de VEMS et de la concentration de chlorure de sueur.
- ✓ Une analyse statistique a permis de déterminer que l'augmentation d'activité nécessaire pour envisager une réponse de VEMS de 10% est une augmentation d'activité de CFTR de 5%
- ✓ Les cellules épithéliales nasales primaires sont prometteuses pour argumenter le traitement par modulateur CFTR chez les patients porteurs de mutants rares.





## **KAF-CF : plusieurs objectifs à poursuivre**

- ✓ Valider le seuil de correction prédictif d'une réponse respiratoire
- ✓ Mieux caractériser le mécanisme de mutations particulières par une approche combinée
- ✓ Caractériser le traitement ou la combinaison la plus efficace sur des génotypes particuliers
- ✓ Comparer le niveau de correction entre le tissu intestinal et respiratoire
- ✓ Alimenter la biobanque pour tester d'autres approches que celle des modulateurs
- ✓ Rapporter les effets des modulateurs de CFTR et de leurs combinaisons sur les génotypes testés dans une base de données publique

