



Une place pour les modulateurs de CFTR chez les transplantés pulmonaires ?

Nicolas Carlier

Service de Pneumologie
Hôpital Cochin, Paris



Modulateurs / transplantation : des précédents

Lumacaftor/ivacaftor initiation in two liver transplantation patients under tacrolimus and antifungal azoles

Ikrane Chouchane¹ | Nathalie Stremier-Lebel²

Case Report



Use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in liver transplant patients with cystic fibrosis

Changes in liver biochemistry and tacrolimus levels following the introduction of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and liver transplant

P Tachtatzis^{a,b,*}, G Spoletini^b, I Clifton^b, C Etherington^b, D Peckham^{b,c}

Ma T. Doligalski^a, Steven J. Lobritto^b, Raymond D. Coakley^c,

tezacaftor/ivacaftor in patients with liver transplant: A case series

Hunter Ragan PharmD, MBA¹ | Elizabeth Autry PharmD^{2,3}  |
Taryn Bomersback BS Pharm⁴ | Jennifer Hewlett PharmD⁵ |
Lauren Kormelink PharmD^{2,3} | Julie Safirstein PharmD⁶ | Laura Shanley PharmD⁵ |
Lisa Lubsch PharmD^{1,7} 

Chouchane, *Clin Case Rep* 2019

Ragan, *Ped Pulmonol* 2021

McKinzie, *J Cyst Fibros* 2022

Tachtatzis, *J Cyst Fibros* 2023

ETI / TP : quels bénéfices en attendre ?

- **Respiratoire ?**

- Effet direct ≈ 0 (chimérisme ?? ^{1,2,3} ...)
- Effets indirects ?

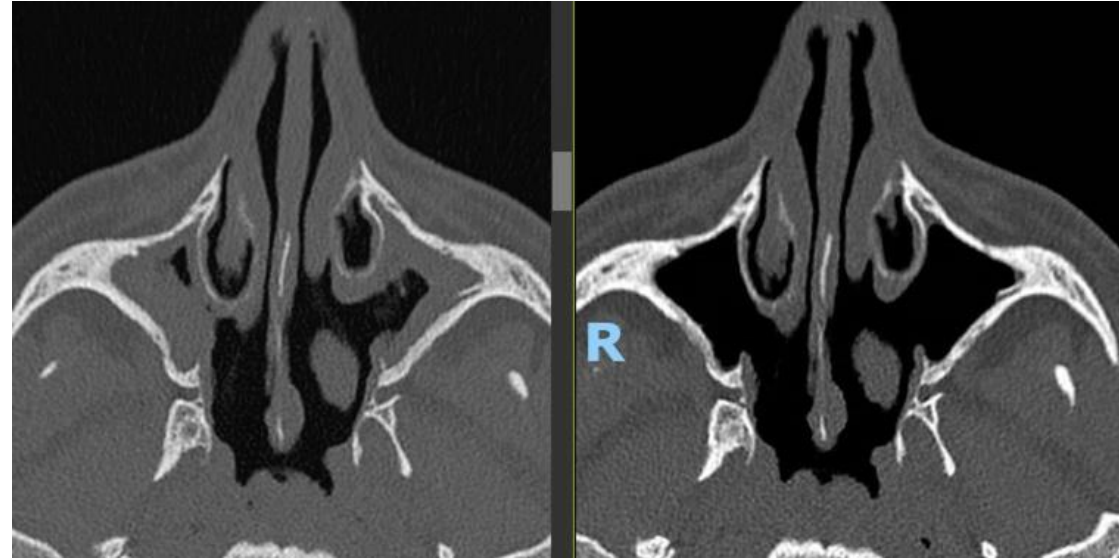
1- Spencer, *Thorax* 2005

2- Hayes, *J Cyst Fibros* 2020

3- De Wolf, *Front Oncol* 2023

ETI / TP : quels bénéfices en attendre ?

- Respiratoire ?
- **Naso-sinusien ?**
 - Variabilité
 - Selon type atteinte ?



- **TP** : atteinte sinusienne / colonisations sin. / colonisations br. / CLAD ? ¹

ETI / TP : quels bénéfices en attendre ?

- Respiratoire ?
- Naso-sinusien ?
- **Digestif ?**
 - Variable ++
 - **TP** : EI médicamenteux, gastroparésie...

ETI / TP : quels bénéfices en attendre ?

- Respiratoire ?
- Naso-sinusien ?
- Digestif ?
- **Hépto-biliaire ?**
 - A court terme : plutôt perturbations
 - Peut-être effet sur fibrose ? ¹ Et sur acidité biliaire ? ²
 - **TP** : cumul EI médicamenteux ?

1- Tewkesbury, *J Cyst Fibros* 2023

2- Bijvelds, *J Cyst Fibros* 2022

ETI / TP : quels bénéfices en attendre ?

- Respiratoire ?
- Naso-sinusien ?
- Digestif ?
- Hépto-biliaire ?
- **Diabète ?**
 - Meilleur contrôle glycémique ? ¹
 - Mais diabète CF ≠ diabète post TP !

ETI / TP : quels bénéfices en attendre ?

- Respiratoire ?
- Naso-sinusien ?
- Digestif ?
- Hépatobiliaire ?
- Diabète ?
- **Nutritionnel ?**
 - Variabilité
 - **TP** : déterminants différents

ETI / TP : quels bénéfices en attendre ?

- Respiratoire ?
- Naso-sinusien ?
- Digestif ?
- Hépatobiliaire ?
- Diabète ?
- Nutritionnel ?
- **Os ?**
 - Possible bénéfique
 - Mais **TP** : corticothérapie

ETI / TP : quels bénéfices en attendre ?

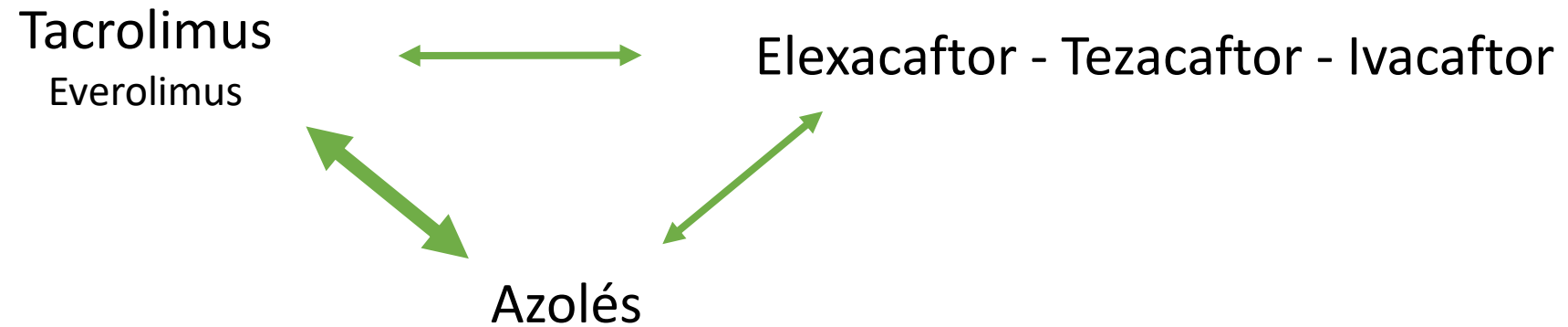
- Respiratoire ?
- Naso-sinusien ?
- Digestif ?
- Hépatobiliaire ?
- Diabète ?
- Nutritionnel ?
- Os ?
- **Fertilité ?**

ETI / TP : quels bénéfices en attendre ?

- Respiratoire ?
- Naso-sinusien ?
- Digestif ?
- Hépto-biliaire ?
- Diabète ?
- Nutritionnel ?
- Os ?
- Fertilité ?
- **Autres ?**
 - Humeur, qualité de vie...

ETI / TP : quels obstacles ?

- Interactions ?



ETI / TP : quels obstacles ?

- Interactions ?
- Tolérance ?
 - Toxicités cumulatives ? (HTA ¹...)

ETI / TP : séries de cas

To treat or not to treat: CFTR modulators after lung transplantation

Don Hayes Jr.^{1,2}  | Leanna K. Darland³ | Michelle A. Hjelm^{1,2} | Heidi M. Mansour^{4,5}  | Kathryn A. Wikenheiser-Brokamp^{6,7}

US N = 5

Pediatric Transplantation 2021

ETI / TP : séries de cas

To treat or not to treat: CFTR modulators after lung transplantation

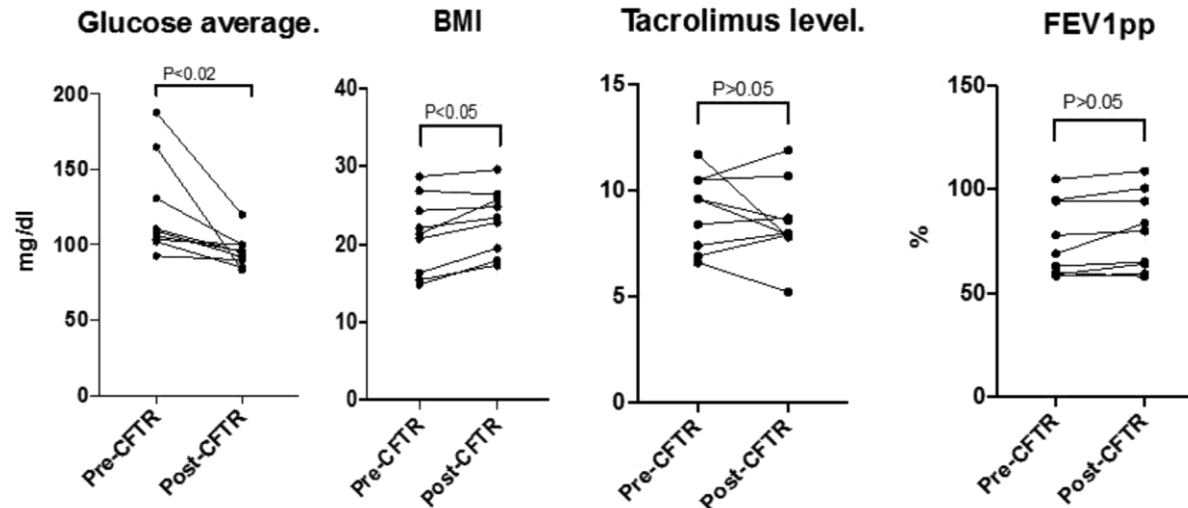
Don Hayes Jr.^{1,2} 
Kathryn A. Wikent

CFTR modulator use in post lung transplant recipients

Lauryn A. Benninger, DO, Cesar Trillo, MD, and Jorge Lascano, MD

US N = 5
Pediatric Transplantation 2021

US N = 6
J Heart Lung Transplant 2021



ETI / TP : séries de cas

To treat or not to treat: CFTR modulators after lung transplantation

Don Hayes Jr.^{1,2} | Kathryn A. Wikent

CFTR modulator use in post lung transplant recipients

Lauryn A. Be

Outcome of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis and solid organ transplantation

Matilde B. Ørum¹ | Frederikke F. Rønsholt^{2,3} | Majbritt Jeppesen^{1,4} | Elisabeth Bendstrup^{4,5} | Terese L. Katzenstein³ | Peter Ott^{4,6} | Michael Perch^{2,7} | Tacjana Pressler³ | Tavs Qvist³ | Søren Jensen-Fangel^{1,4}

US N = 5
Pediatric Transplantation 2021

US N = 6
J Heart Lung Transplant 2021

Danemark N = 2
Pediatric Pulmonolgy 2022

ETI / TP : séries de cas

To treat or not to treat: CFTR modulators after lung transplantation

Don Hayes Jr.^{1,2} | Kathryn A. Wikent

US N = 5
Pediatric Transplantation 2021

CFTR modulator use in post lung transplant recipients

Lauryn A. Be

US N = 6
J Heart Lung Transplant 2021

Outcome of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis and solid organ transplantation

Danemark N = 2
Pediatric Pulmonolgy 2022

Matilde B. Ørum¹ | Frederikke F. Rønsholt^{2,3} | Majbritt Jeppesen^{1,4} | Elisabeth Bend | Tacjana Pressle

Poor tolerability of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in lung transplant recipients

Christina Teeter Doligalski¹ | Cameron J. McKinzie¹ | Anita Yang¹ | L. Jason Lobo² | Raymond Coakley²

US N = 13
Pharmacotherapy 2022

ETI / TP : cohorte nord-américaine

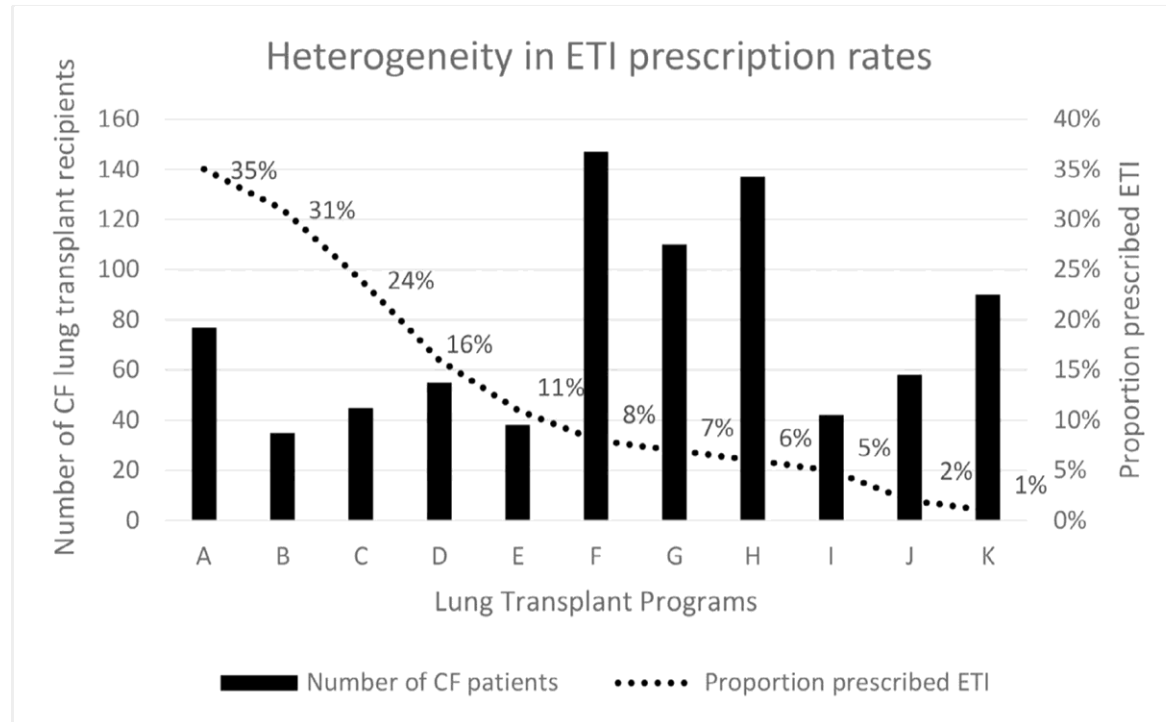
Use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor among cystic fibrosis lung transplant recipients

Kathleen J. Ramos^{a,*}, Jennifer S. Guimbellot^b, Maryam Valapour^c, Lauren E. Bartlett^a, Travis Hee Wai^a, Christopher H. Goss^{a,d}, Joseph M. Pilewski^e, Albert Faro^f, Joshua M. Diamond^g, for the CFLTC Study Group¹

US N = 94

Journal of Cystic Fibrosis 2022

ETI / TP : cohorte nord-américaine



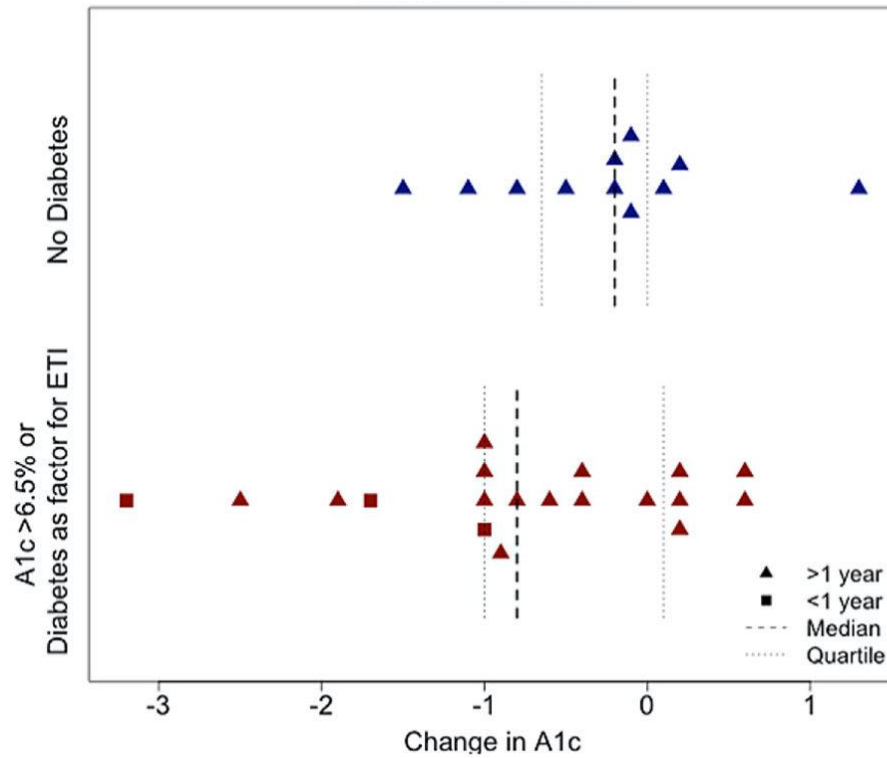
Total : 13 %

ETI / TP : cohorte nord-américaine

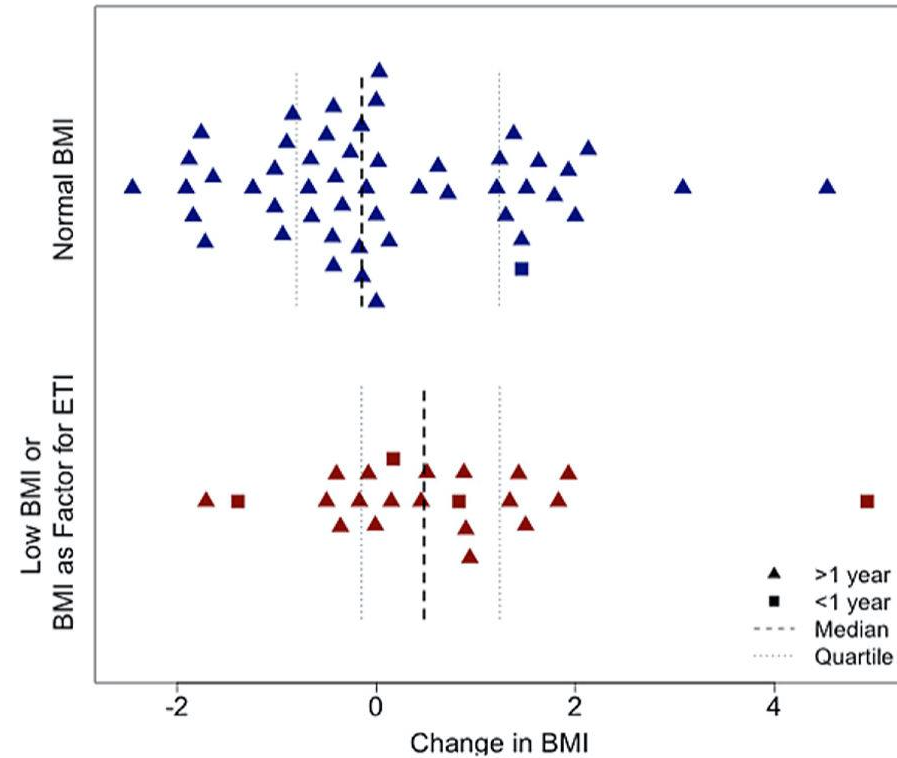
Condition	Present n (%)	Factor in prescribing (ETI) n (%)
Sinus disease	80 (85%)	64 (68%)
Gastrointestinal symptoms	63 (67%)	37 (39%)
Diabetes	67 (71%)	10 (11%)
Low body mass index (BMI)	27 (29%)	18 (19%)
Chronic lung allograft dysfunction (CLAD)	23 (25%)	11 (12%)
Physician considering re-transplant		11 (12%)
Patient preference to try ETI		42 (45%)

ETI / TP : cohorte nord-américaine

HbA1c



BMI



ETI / TP : cohorte nord-américaine

- Taux d'arrêt : **42 %**
 - Troubles digestifs
 - Absence de bénéfice
 - Perturbations BH 3 %
- Immunosuppresseurs :
 - Dose tacrolimus : dim. 47 % , augm. 7 % , id. 38 %
 - Adaptation « difficile » 4 %

ETI / TP : point de vue des patients

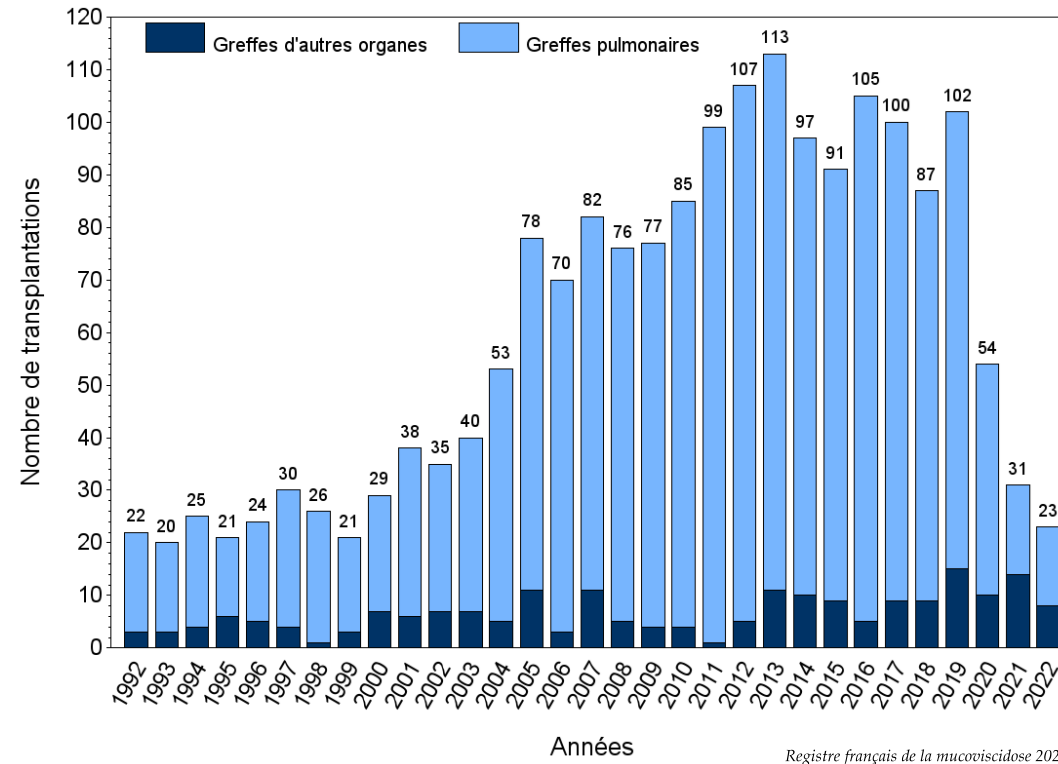
Patient perspectives on elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor after lung transplant

Dave Young^a, Lauren E. Bartlett^b, Jennifer Guimbellot^b, Tijana Milinic^b, Nora Burdis^b, Eliana R. Gill^c, Erika D. Lease^b, Christopher H. Goss^{b,d,e}, Siddhartha G. Kapnadak^b, Kathleen J. Ramos^{b,*}

Patients' concerns about elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) after lung transplant (LTx).

Patient Concerns About elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI)	Frequency, N (%)
Possible drug interactions with transplant medications	35 (76.1%)
Side effects	25 (54.3%)
Cost of the medication	23 (50.0%)
I would not consider it unless my CF or transplant doctor recommends taking it	22 (47.8%)
No clinical trial data for people with lung transplant	20 (43.5%)
Weight gain	12 (26.1%)
I am doing well and do not want to add a new medicine	9 (19.6%)
No benefit to transplanted lungs	5 (10.9%)
Other	4 (8.7%)
None of the above	2 (4.3%)
Prefer not to answer this question	1 (2.2%)

ETI / TP : en France



2022 : 898 patients transplantés suivis, dont 14 greffés dans l'année

ETI / TP : en France

AMM Kaftrio / Kalydeco :

utilisation chez patients transplantés « non recommandée »

ETI / TP : en France

Avancer de manière coordonnée

- Equité
- Retour d'expérience

→ **RCP nationale ETI / TP** dédiée

- 6 depuis juin 2022
- Non obligatoire, consultative

Principes :

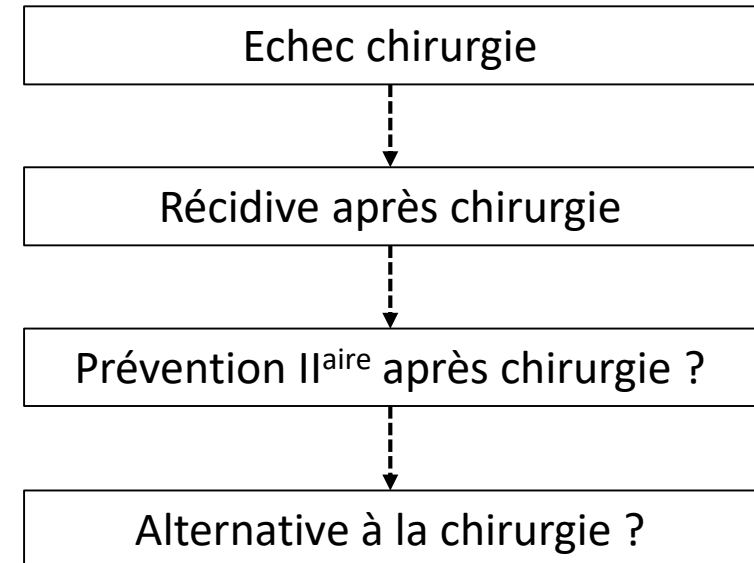
- **Bénéfice** clinique attendu **identifié**
- Essai - **réévaluation**
- Prescription non définitive

ETI / TP : en France

RCP nationale ETI / TP :

~ 15 patients

- Majorité d'indications **ORL**
 - Clinique, SNOT-22
 - TDM pré / post
 - Fréquence épisodes inf sinus / respir. bas
- 1 atteinte hépato-biliaire
- 1 AEG / CLAD évolué
- ...



ETI / TP : en France

RCP nationale ETI / TP : premières impressions

- Pas d'attente déraisonnable, malgré connaissance large de l'existence de l'ETI parmi les patients transplantés
- Bonne acceptation de l'incertitude d'un bénéfice, du principe d'essai et de réévaluation
- Souvent, nette efficacité ressentie sur l'atteinte ORL
- Interactions : baisse doses tacrolimus ~ 20-30 % (idem évérolimus, ciclosporine)
- Peu d'EI majeurs

ETI / TP : Perspectives

- A court terme : probable bénéfique sur un **nombre limité de symptômes**
- Profil de **tolérance** différent
- **Interactions : pas un frein**

- A plus long terme : éventuel rôle préventif sur certaines atteintes ?

- Mais pronostic de la TP...

- Diminution prévisible du nombre de nouveaux candidats potentiels

Merci de votre attention

