

46th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

7 – 10 JUNE 2023 | VIENNA, AUSTRIA

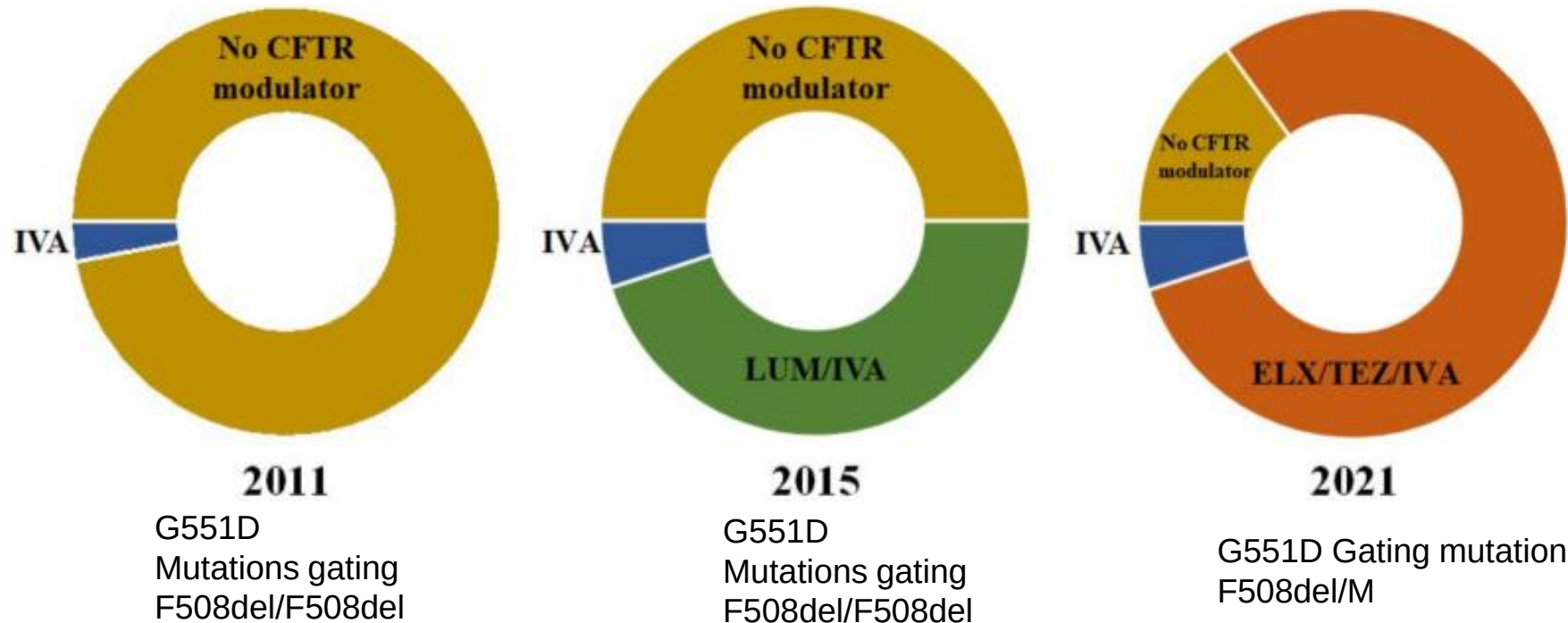
CFTR modulators : opportunities and challenges

Rapporteur : Laurence Weiss

Maintien des effets des modulateurs de CFTR à long terme ?

PR Burgel (France)

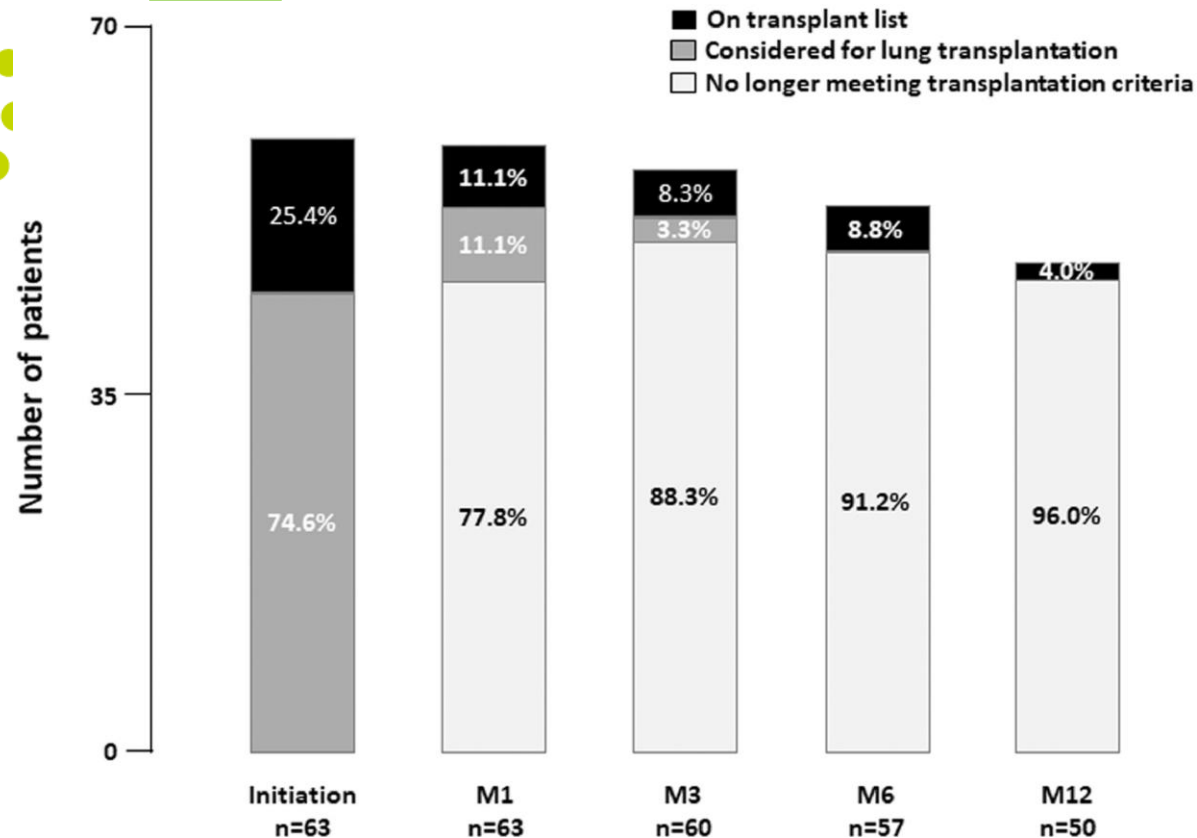
Proportion de patients français atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus et éligible à une thérapie protéique entre 2011 et 2023



CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France Regard L. Cells 2022.11. 1769

Maintien des effets des modulateurs de CFTR à long terme ?

PR Burgel (France)



Patients inscrits sur liste de transplantation pulmonaire

- Diminution du nombre de patients inscrits sur liste de transplantation pulmonaire
- au moins pour un an
- plus longtemps ? quelques patients sont revenus sur la liste

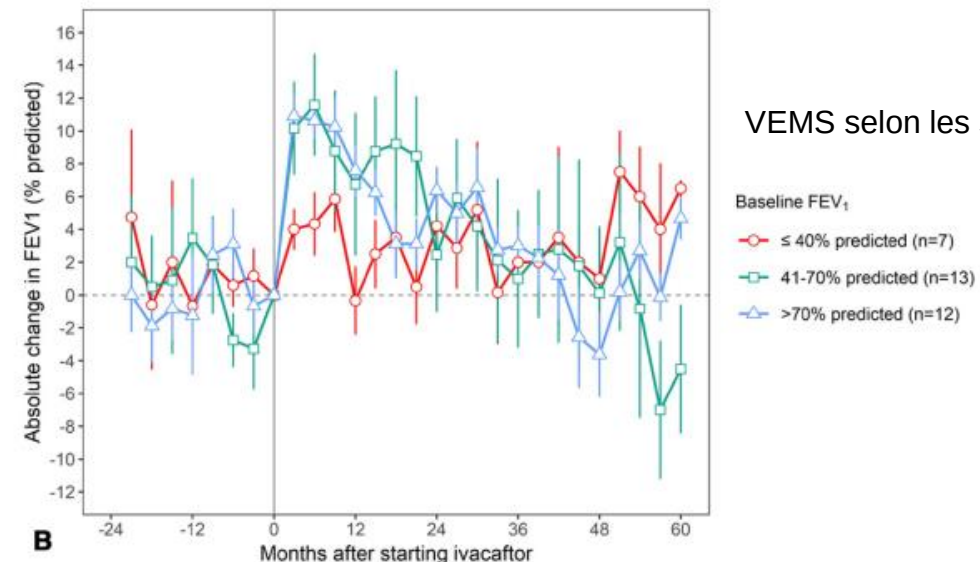
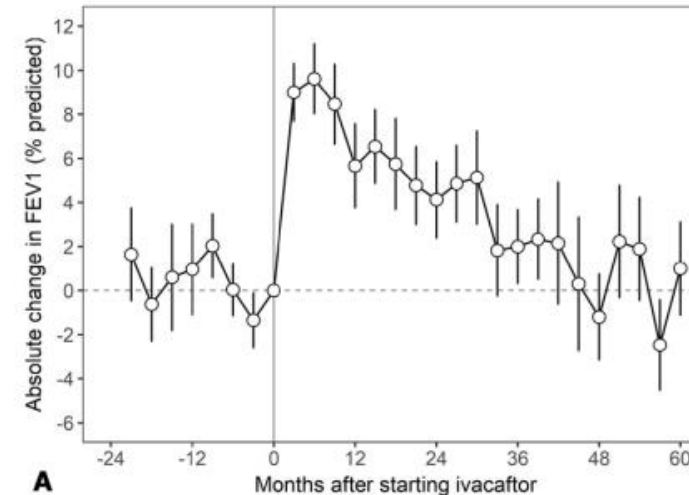
Martin Sustained effectiveness of ETI in lung transplant candidates with cystic fibrosis JCF 2022;21(3):489-496

Longitudinal effects of ivacaftor and medicine possession ratio in people with Gly551Asp mutation : a 5 year study

PR Burgel (France)

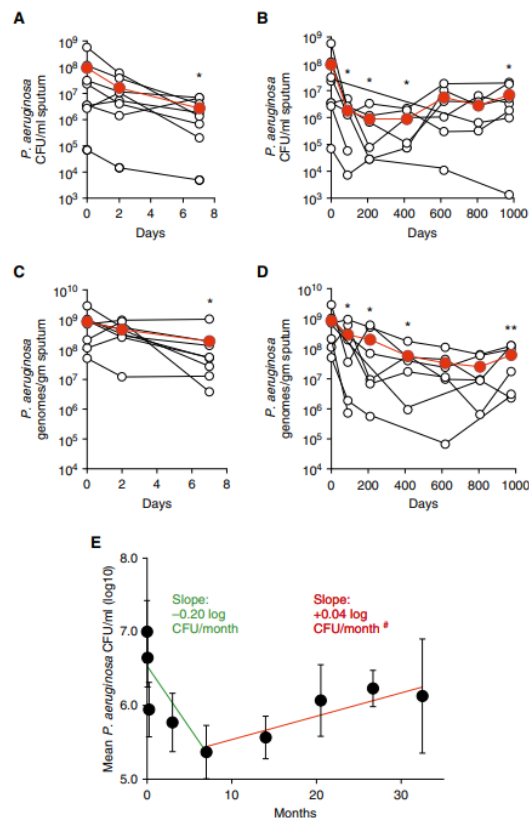
Cette étude rétrospective qui questionne

- Amélioration du VEMS sous Ivacaftor pour des patients adultes porteurs de la mutation G551D
- Baisse progressive du VEMS jusqu'au VEMS avant modulateur de CFTR
- VEMS selon les sous groupes
- Problématique de l'observance

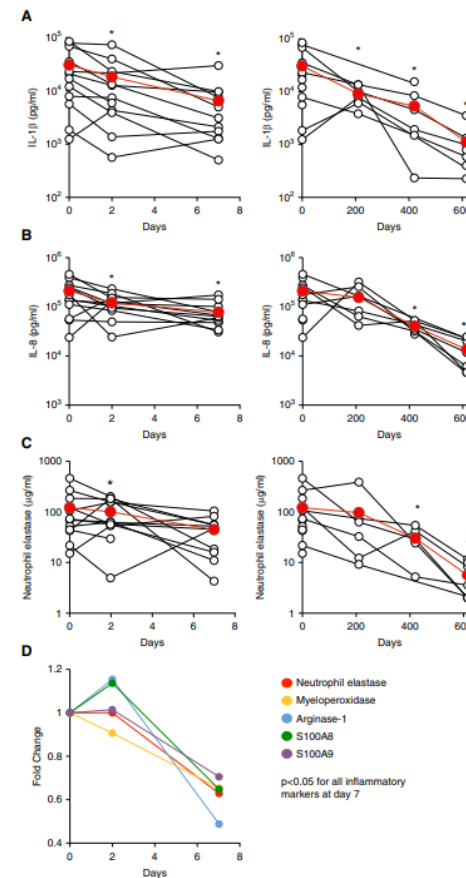


Diminution du portage bactérien et de l'inflammation bronchique sous Ivacaftor

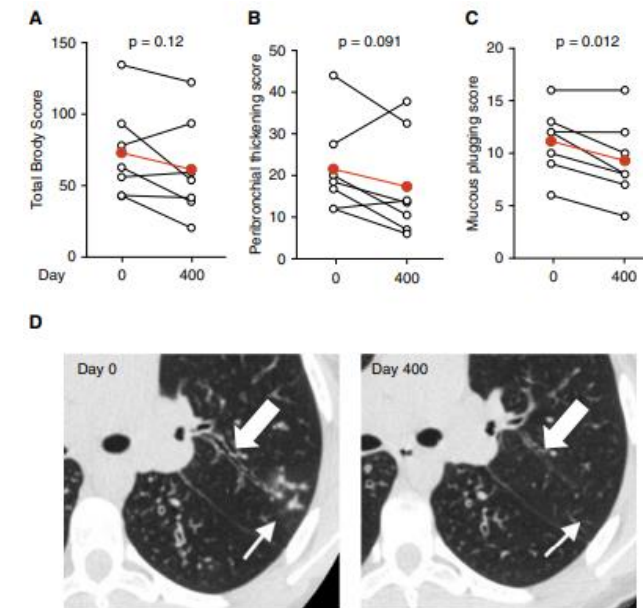
Baisse de la concentration de *Pseudomonas aeruginosa*
Persistance de la colonisation chronique



Diminution de l'inflammation bronchique



Anomalies structurales persistantes



12 patients adultes
G551D
Ivacaftor
suivi à long terme

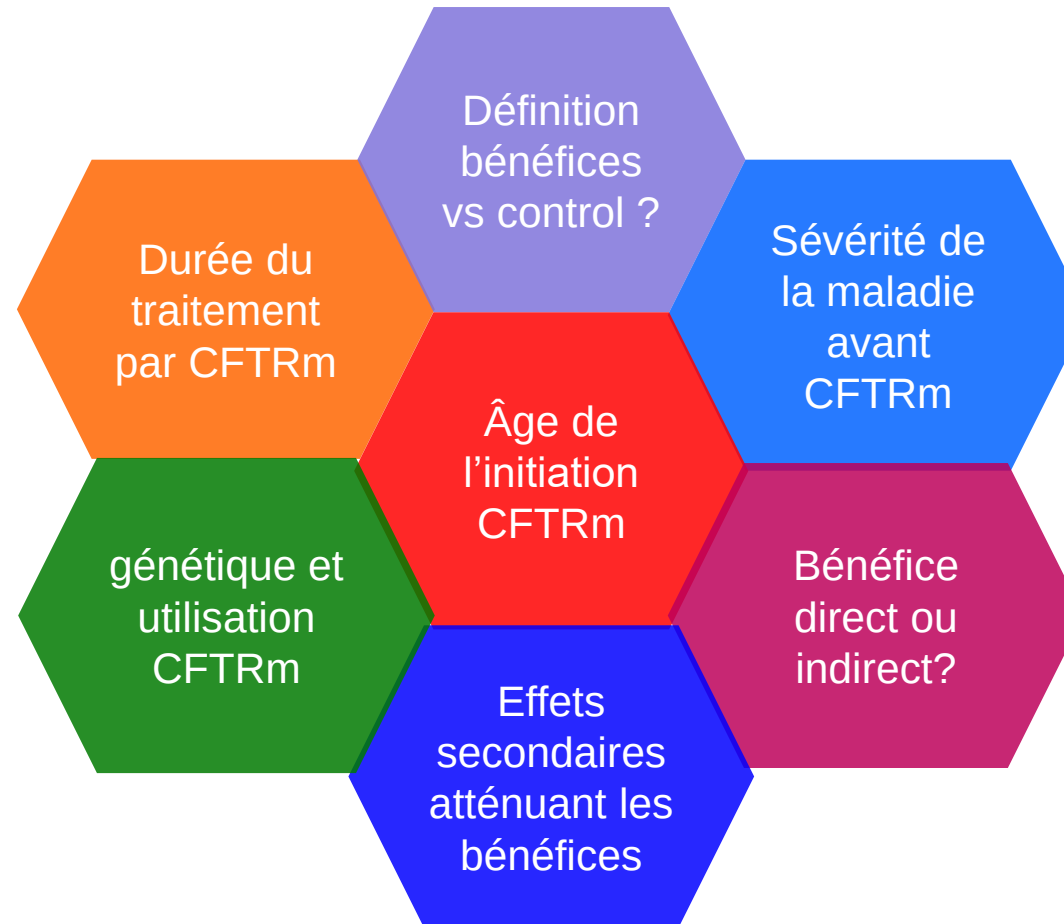
Maintien des effets des modulateurs de CFTR à long terme ?

PR Burgel (France)

- Efficacité des modulateurs de CFTR avec des effets positifs de Kaftrio sur :
 - La fonction pulmonaire
 - Les exacerbations respiratoires
 - Le besoin de transplantation pulmonaire et la survie
- Correction de CFTR maintenue avec persistance de l'effet sur le transport du chlorure
- Persistance d'un certain degré d'infection, d'inflammation des voies respiratoires et d'anomalies du mucus
- Données au long cours non encore disponibles
- Les effets à long terme demeurent incertains chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire chronique
 - Surveillance étroite, en particulier chez les patients avec atteinte pulmonaire avancée
 - Prudence à l'arrêt des antibiotiques inhalés et de l'azithromycine

Bénéfices extra-respiratoires des modulateurs de CFTR

Bradley Quon (Canada)



Impact de KAFTRIO sur l'atteinte rhino-sinusienne

Bradley Quon (Canada)

Amélioration sous Kaftrio

- symptômes ORL
- imagerie
- polypose naso-sinusienne

Stapleton JCF 2022

Pas d'amélioration de l'olfaction

Bacon IFAR 2022

Beswick JCF 2022

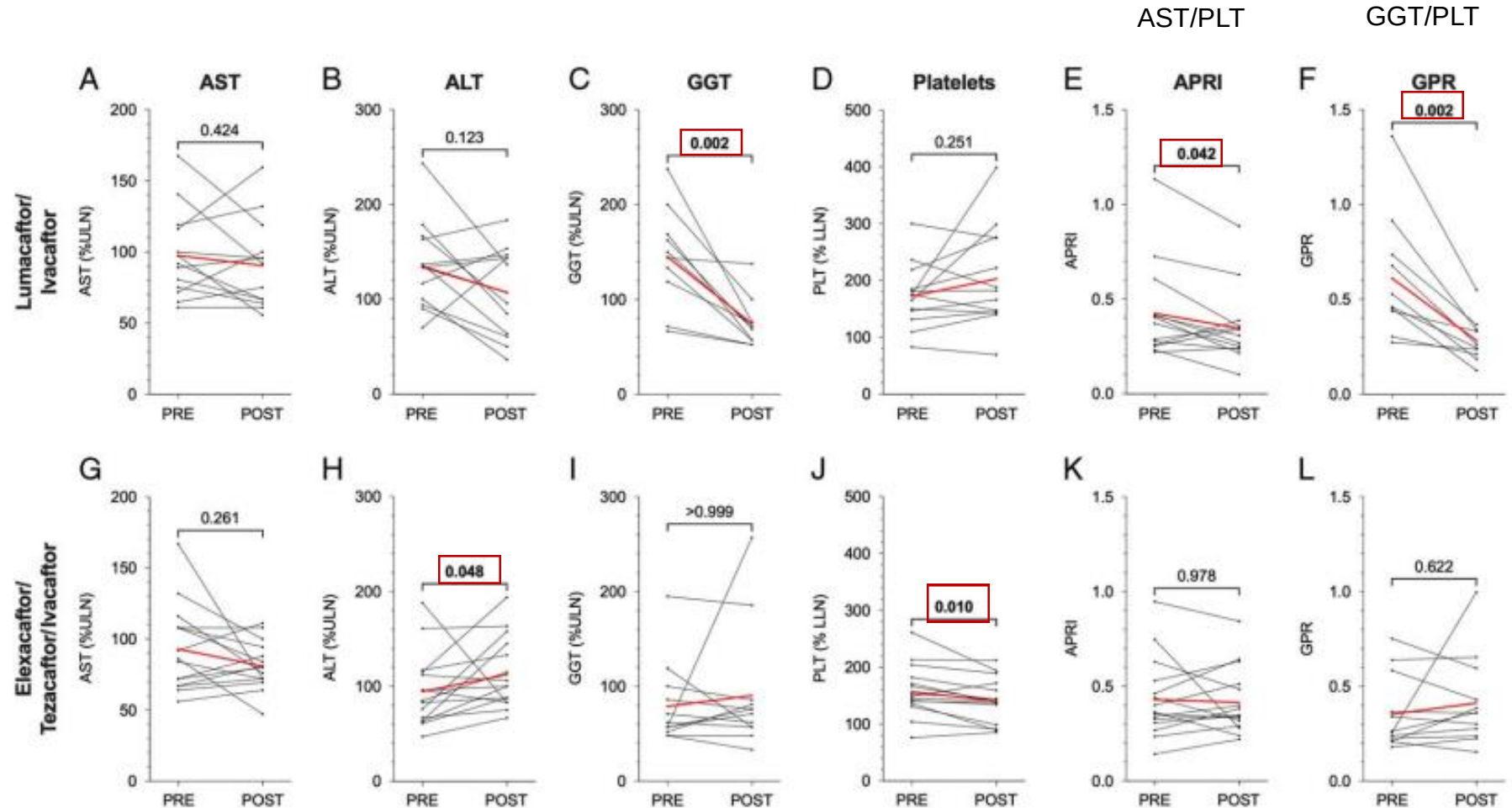
Castellanos IFAR 2

auteurs	journal	âge	F/U points	durée mois	Baseline SNOT-22	F/U SNOT-22	Variation SNOT-22
Stapleton	JCF 2022	12+	28	6	25,0	12,5	-12,5
Bode	EAO 2023	12+	43	9	32,7	15,7	-17
Castellanos	IFAR 2023	14+	11	19	46,6	36,1	-10,5
DiMango	JCF 2021	18+	43	3	34,8	24,4	-10,5
Beswick	AATS 2022	18+	25	6	33,1	17,8	-15,3
Shakir	JCF 2022	18+	32	6	36,5	20	-16,5

Evolution des marqueurs sériques de l'atteinte hépatique sous CFTRm

Bradley Quon (Canada)

Orkambi
N=13



Marqueurs hépatiques
Enfants et d'adolescents
Atteinte hépato-biliaire
traités par ORKAMBI ou Kaftrio
> 6 mois

ETI
N=15

Impact de KAFTRIO sur les symptômes abdominaux

Bradley Quon (Canada)

Etude Promise

12 +

ETI depuis 6 mois

51% sous CFTRm auparavant

	N	Adjusted Change (95% Confidence Interval)	
PAGI-SYM Total Score	263	-0.15 (-0.21, -0.09)	
Nausea/Vomiting		-0.14 (-0.21, -0.07)	
Fullness/Early Satiety		-0.17 (-0.27, -0.07)	
Bloating		0.02 (-0.10, 0.14)	
Upper Abdominal Pain		-0.19 (-0.28, -0.09)	
Lower Abdominal Pain		-0.25 (-0.35, -0.16)	
Heartburn/Regurgitation		-0.17 (-0.24, -0.11)	
PAC-SYM Total Score	267	-0.14 (-0.19, -0.09)	
Abdominal Symptoms		-0.19 (-0.27, -0.12)	
Rectal Symptoms		-0.03 (-0.08, 0.02)	
Stool Symptoms		-0.16 (-0.22, -0.09)	
PAC-QOL Total Score	256	-0.15 (-0.21, -0.10)	
Physical Discomfort		-0.11 (-0.18, -0.04)	
Psychosocial Discomfort		-0.15 (-0.21, -0.09)	
Worries and Concerns		-0.14 (-0.21, -0.08)	
Dissatisfaction		-0.22 (-0.31, -0.12)	

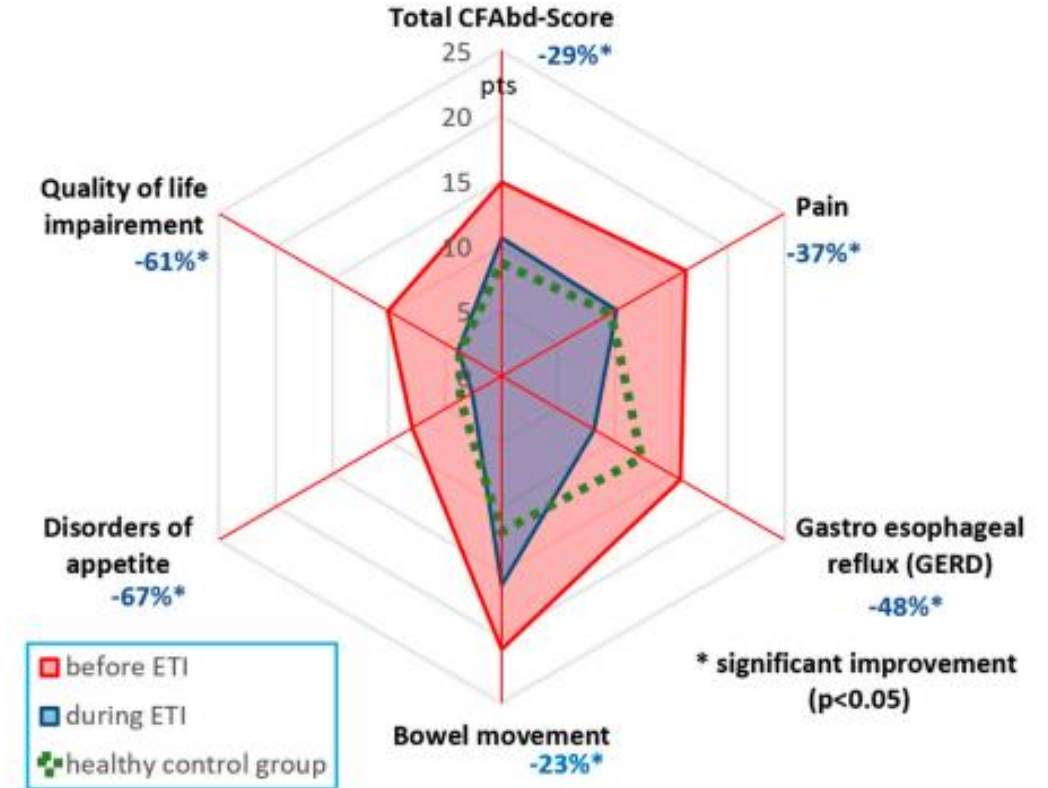
Amélioration des symptômes gastro-intestinaux

Schwarzenberg JCF 2023 Mar;22(2):282-289

N=107 Allemagne (12+) et UK(18+)

ETI depuis 6 mois

56% CFTRm auparavant



Amélioration du score de symptômes CFAbd

Mainz Front Pharmacol 2022

Impact des modulateurs de CFTR sur la fonction pancréatique exocrine

Bradley Quon (Canada)

Davies Lancet Resp Med 2016
 Rosefeld Lancet RespMed 2018
 Rosenfeld JCF 2019
 Davies AJRCCM 2021
 Goralski AJRCCM 2023
 Wainwright AJRCCM 2023
 Schwarzenberg JCF 2023
 Ramsy JCF 2023

Etudes	âge	CFTRm	Durée (sem)	N	Élastase fécale > 200 baseline	Elastase fécale >200 suivi	Variation Elastase fécale (moy)
ARRIVAL	4-11 m	IVA	24	13	4(31%)	11(85%)	+166
ARRIVAL	1-2 a	IVA	24	15	4(27%)	10(66%)	+165
KIWI/KLIMB	2-5 a	IVA	108	31	1(6%)	6(35%)	+125
VX20-445-111	2-5 a	ETI	24	75	2(3%)	6(9%)	+40
VX19-445-107	6-11 a	ETI	96	64	0(0%)	1(2%)	+10
PROMISE GI	12+	ETI	24	13 1	2(1,5%)	2(1,5%)	+7

- Baisse de la valeur de l'élastase fécale sous modulateurs de CFTR
- Baisse plus importante de l'élastase fécale chez les jeunes enfants

Impact de Kaftrio sur la tolérance au glucose

Bradley Quon (Canada)

12-18 ans moy 14 ans
31% sous CFTRm avt
ETI 1 mois

N=15	Pré-ETI	Post-ETI
NGT	5(33%)	9(60%)
INDET	2(13%)	4(27%)
IGT	6(40%)	2(13%)
CFTR	2(13%)	0(0%)

N=7 (47%) s'améliore
N=1 (7%) s'aggrave

Korten Front Pediatr 2022

18+ moy 28 ans
42% sous CFTRm avt
ETI > 3 mois

N=33	Pré-ETI	Post-ETI
NGT	10(30%)	21(64%)
INDET	11(33%)	7(21%)
IGT	8(24%)	3(9%)
CFTR	4(12%)	2(6%)

N=16 (49%) s'améliore
N=4 (12%) s'aggrave

Steinack J Cyst Fibros 2023

Impact de Kaftrio sur la tolérance au glucose

Bradley Quon (Canada)

6+ moy 20 ans
55% sous CFTRm avt
ETI 3-19mois

N=20	Pré-ETI	Post-ETI
NGT	12(60%)	10(50%)
AGT	6(30%)	9(45%)
CFRD	2(10%)	1(5%)

N=5 (25%) s'améliore
N=6 (30%) s'aggrave

Augmentation de l'insulinosecrétion et de l'insulinorésistance

Chan CL J Clin Transl Endo 2022

12+ moy 18 ans
ETI 12-18 mois

N=64	Pré-ETI	Post-ETI
NGT	18(28%)	14(22%)
INDET	11(17%)	11(17%)
IGT	23(36%)	27(42%)
CFRD	12(19%)	12(19%)

N=7 (11%) s'améliore
N=10(16%) s'aggrave

A. Kelly PROMISE NACFC 2022

VX19-445-117 - Phase 3b open label study to assess the effect of ETI x 48 wks on glucose tolerance (N=53)

13% NGT baseline → 36% NGT à 48 semaines

38% amélioration des troubles glycémiques avec changement de catégories à l'HGPO

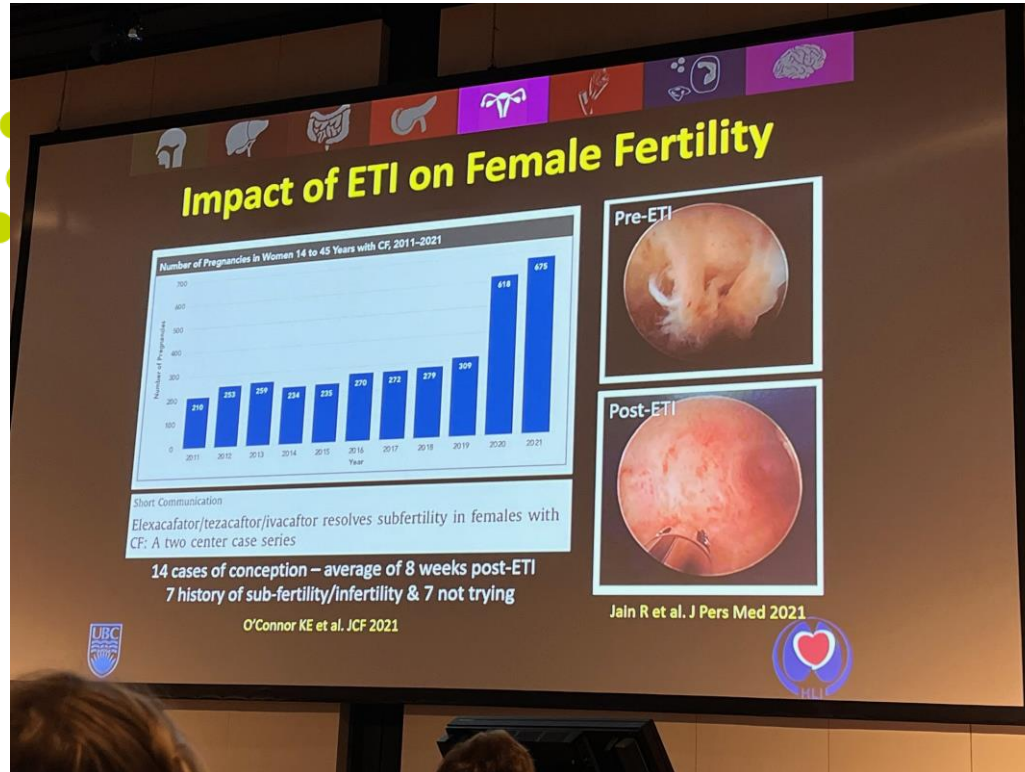
Impact de KAFTRIO sur la tolérance au glucose – données CGM et HbA1c

Bradley Quon (Canada)

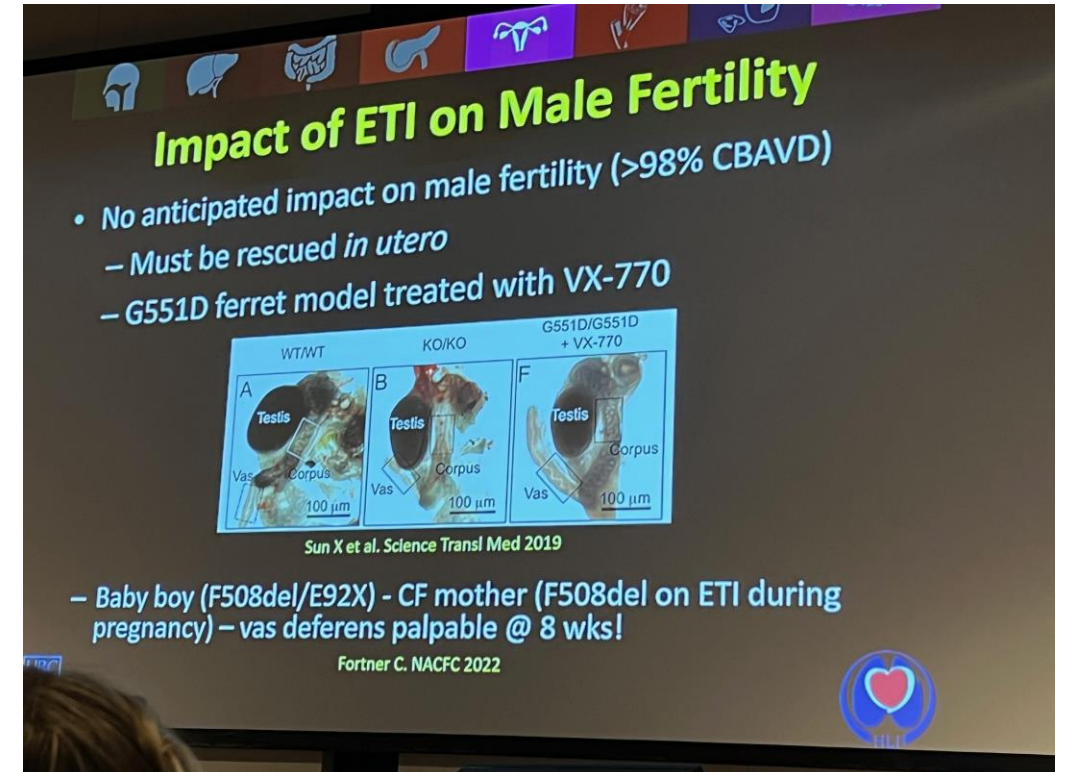
Auteur	journal	N	âge	CFTRm avant	CFRD	durée	HbA1c	CGM G moy	CGM % cible	CGM % > cible
Chan	J Clin Trans Endo 2022	20	6+	55%	10%	3-19 m	-0,1% p=0,03	22mg/dl p=0,10	-10% p=0,08	-0,8% p=0,44
Korten	Front Ped 2022	16	12-18	31%	13%	1 m	-0,1% p=0,6	-0,08mmol/l p=0,6	+0,4% p=0,2	-1,9% p=0,3
Scully	JCF 2022	23	18+	44%	50% 88% insuline	3-12 m	N/A	CFRD : -12 mg/dl p=0,02	CFRD : +0,8% p=0,04	CFRD : -6,7% p=0,006
Crow	J Clin Transl Endo 2022	11	18+	55%	100% insuline	6 m	-0,3% p=0,88	-11mg/dl p=0,52	-3,1% p=0,32	+1,2% p=0,64
Peterson	JCF 2023	103	18+	60%	45%	<12	mCFRD : -0,16% p<0,005	N/A	N/A	N/A
Steinack	JCF 2023	33	18+	42%	12%	>3 m	-0,1% p=0,04	N/A	N/A	N/A

Impact de KAFTRIO sur la fertilité

Bradley Quon (Canada)



Augmentation du nombre de grossesses
Augmentation de la fertilité des femmes traitées
Amélioration de la glaire cervicale

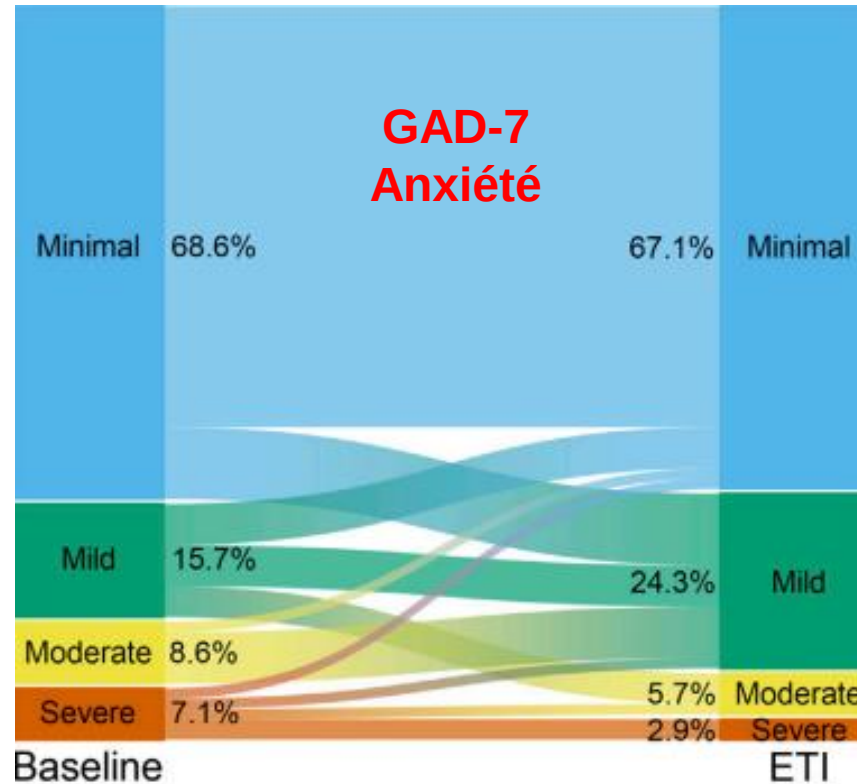


Pas d'amélioration attendue sur la fertilité masculine
CBAVD très précoce, intervention in utéro ?

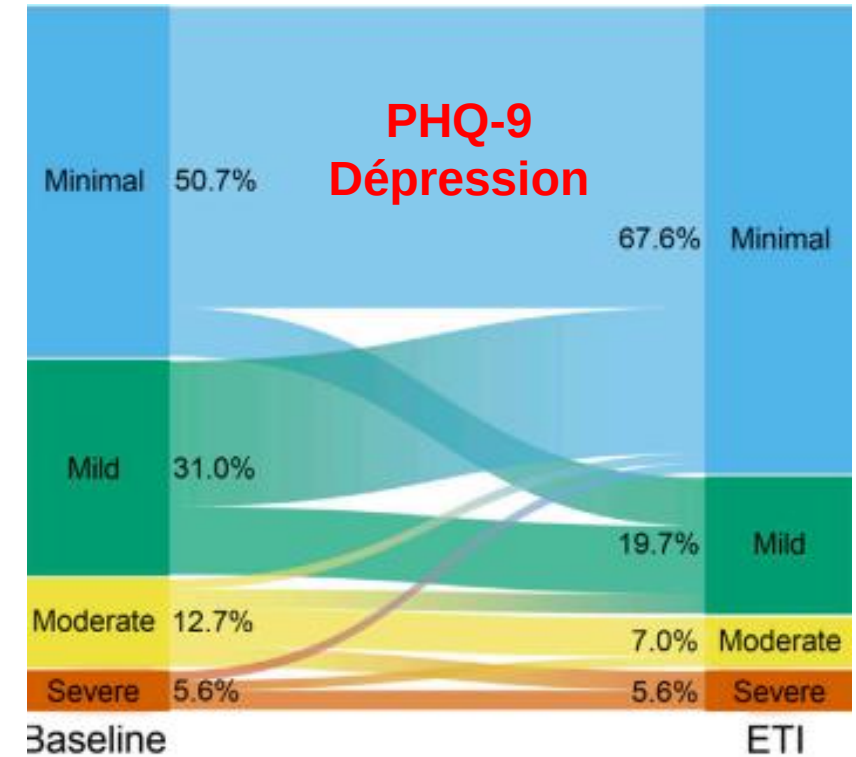
Troubles anxio-dépressifs sous KAFTRIO

Bradley Quon (Canada)

70 adultes CF
ETI 3 mois



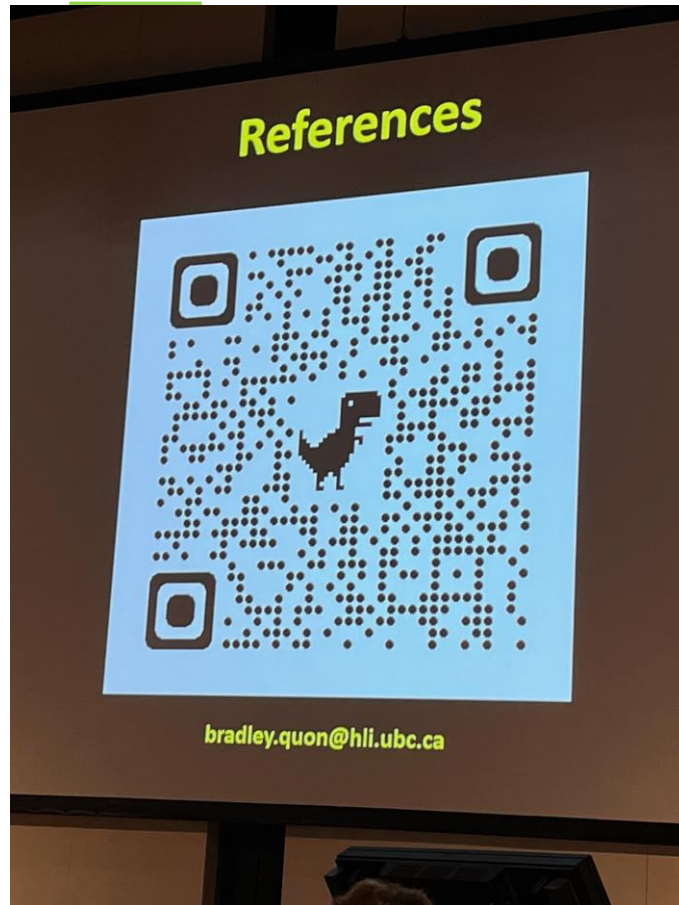
19% d'amélioration
14% d'aggravation



23% d'amélioration
10% d'aggravation

Bénéfices extra-respiratoires des modulateurs de CFTR

Bradley Quon (Canada)



Extrapulmonary Benefits of ETI - Summary

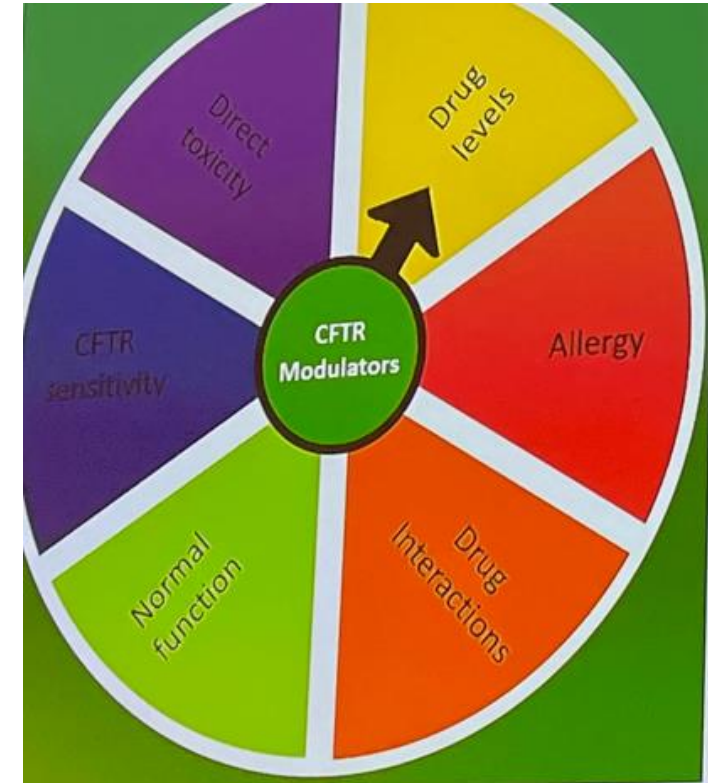
Manifestation Age (y)	0-1	1-2	2-5	6-11	12-17	18+
Sinus symptoms & imaging	?	?	?	?	✓✓✓	✓✓✓
Olfactory function (smell)	?	?	?	?	✗	✓
Liver stiffness	?	?	?	?	✗	✗
Liver fibrosis serum markers	?	?	?	?	✓	✓
Abdo symptoms	?	?	?	?	✓	✓
GI inflammation	?	?	?	?	✗	✗
Exocrine pancreatic function	?/✓	?	✓	✗	✗	✗
Glucose tolerance	?	?	?	?	✓/✗	✓/✗
Glycemic control	?	?	?	?	✓/✗	✓/✗
Female fertility	?	?	?	?	🤔	✓✓
Male fertility	?/✓	?	?	?	✗	✗
Exercise capacity	?	?	?	?	✓	✓
Bone density	?	?	?	?	✓	✓
Systemic inflammation	?	?	?	?	✓✓	✓✓
Anxiety	?	?	?	?	✓/✗	✓/✗
Depression	?	?	?	?	✓/✗	✓/✗
Sleep	?	?	?	?	✓/✗	✓/✗

Modulateurs de CFTR : Options pour ceux qui sont intolérants

Daniel Peckham (UK)

Intolérance aux modulateurs de CFTR

- Toxicité directe
- Interactions médicamenteuses
- Allergie
- Taux sériques des CFTRm
- Sensibilité de CFTR



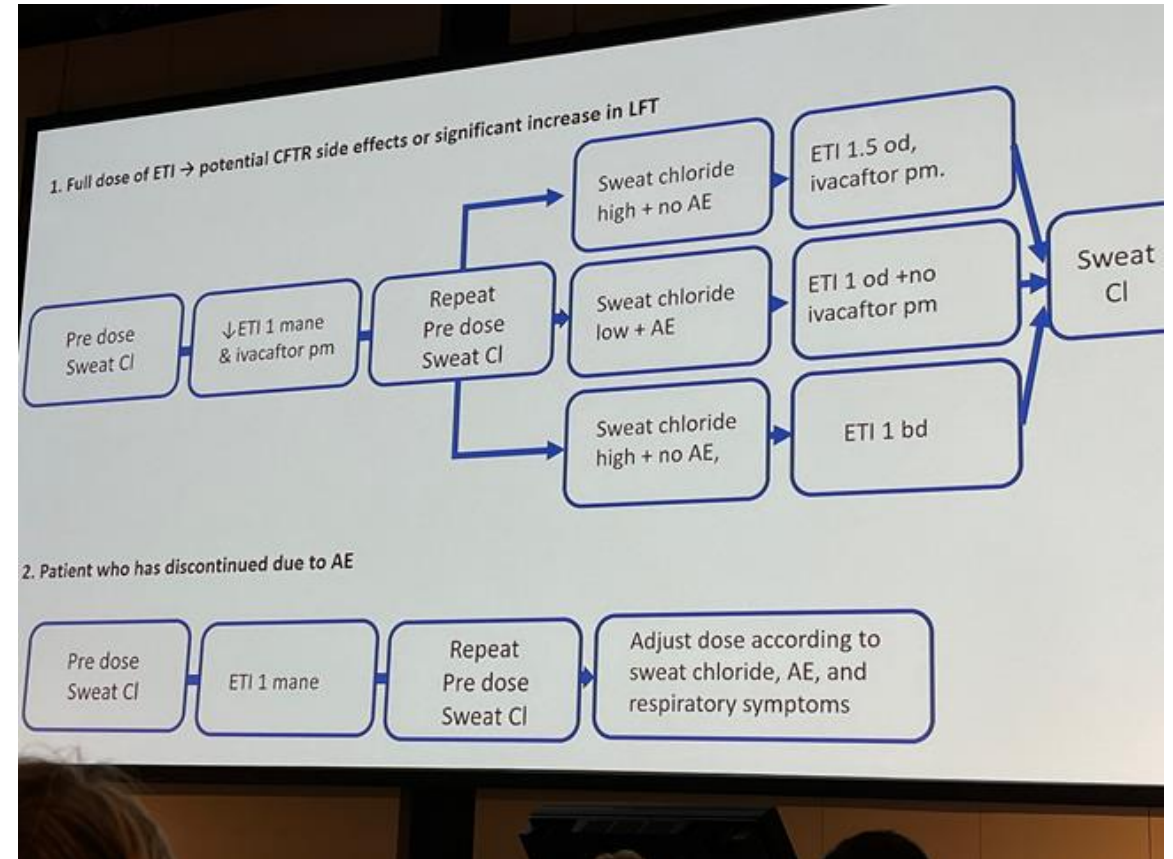
Modulateurs de CFTR : Options pour ceux qui sont intolérants

Daniel Peckham (UK)

- Persistance d'une valeur de TS abaissé à dose réduite
- Persistance d'une efficacité des mCFTR sur le plan respiratoire à doses réduites

Atteinte hépatique sous Kaftrio :

- Pas d'atteinte échographique
- Biopsies hépatiques rassurantes : pas de caractéristiques d'une maladie active du foie



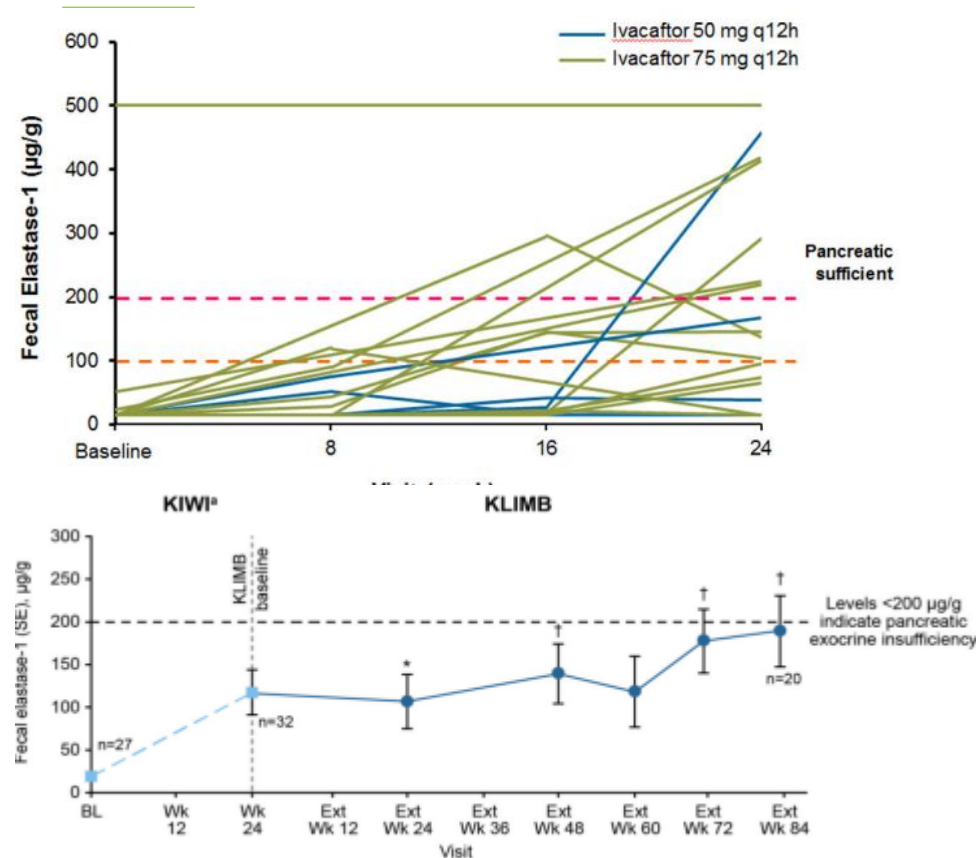
CAT proposée :

- Réduire les doses de CFTRm
- Monitoring par le test de la sueur

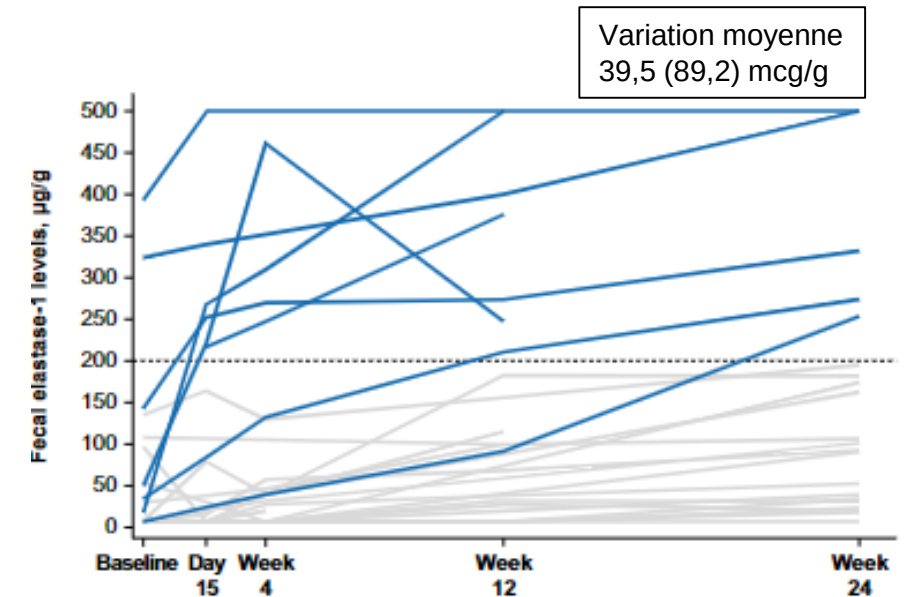
Dosages d'élastase fécale sous CFTRm chez les 2-5 ans

Margaret Rosenfeld (USA)

IVA 2-5 ans



ETI 2-5 ans



Goralski Am J Respir Crit Care Med 2023 Jul 1;208(1):59-6

Davies Lancet Respir Med 2016 Feb;4(2):107-115

Rosenfeld JCF 2019 Nov;18(6):838-843

Modulateurs de CFTR chez les 2-6 ans

Résultats des études cliniques

Margaret Rosenfeld (USA)

IVA et ETI chez les 2-6 ans

Comparaison de l'évolution à 24 semaines

	N	Variation Test de la sueur (meq/l)	Variation Elastase fécale (mcg/g)
IVA	34	-46,9 (SD 26,2)	99,8 (138,4)
ETI	75	-57,9 (95% CI - 61,3,-54,6)	39,5 (89,2)

ETI chez les 2-6 ans

- Amélioration de l'élastase fécale et de la TIR
 - Possible prévention de l'IPE si instauration précoce
- Amélioration de la LCI

Limites :

- Pas de groupes contrôles
- Petite cohorte
- Durée limitée à 6 mois
- Biomarqueurs : quelle valeur d'élastase fécale est associée à une amélioration du statut nutritionnel ou à la possibilité de sevrage des EGPG ?
- Pas d'effets clairs sur la croissance
- Impact limité sur le plan respiratoire

Débuter les modulateurs de CFTR à la naissance : est ce trop tard ?

Margaret Rosenfeld (USA)

- **La maladie débute in utéro**
 - Iléus méconial
 - Insuffisance pancréatique exocrine
 - Agénésie des canaux déférents
 - Atteinte hépatique ?
 - Atteinte du pancréas endocrine ?
 - Atteinte respiratoire ?
- **How much is reversible after birth ?**

