



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Modulateurs de CFTR

Ont-ils une place chez le patient sévère?

Dominique Hubert
Hôpital Cochin, Paris, France

Contexte

- Patients avec VEMS<40% exclus des études cliniques
→ peu de données de tolérance et d'efficacité
- Accès à 2 modulateurs de CFTR à partir de leur mise à disposition en France, initialement en ATU:
 - Ivacaftor (kalydeco[®]) depuis avril 2012
 - Lumacaftor/ivacaftor (orkambi[®]) depuis décembre 2015



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



Ivacaftor (kalydeco®)

Ivacaftor chez des patients sévères

Etude rétrospective allemande

- 14 patients avec G551D sévères (VEMS $25 \pm 7.5\%$)
- traitement compassionnel
- arrêt de traitement pour 5 patients (à 8 semaines pour transplantation, à 10 mois pour non efficacité, à 4 mois suite à sécrétions très abondantes, à 6 semaines pour grossesse, perdu de vue à 8 semaines)
- temps moyen de suivi : 235 jours (42 à 395 jours)

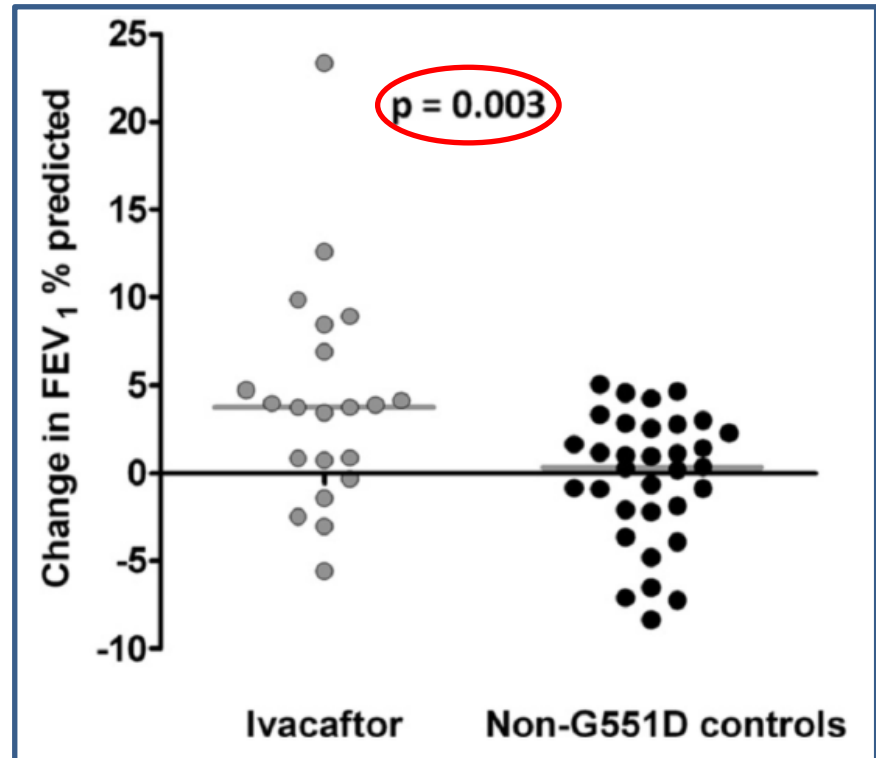
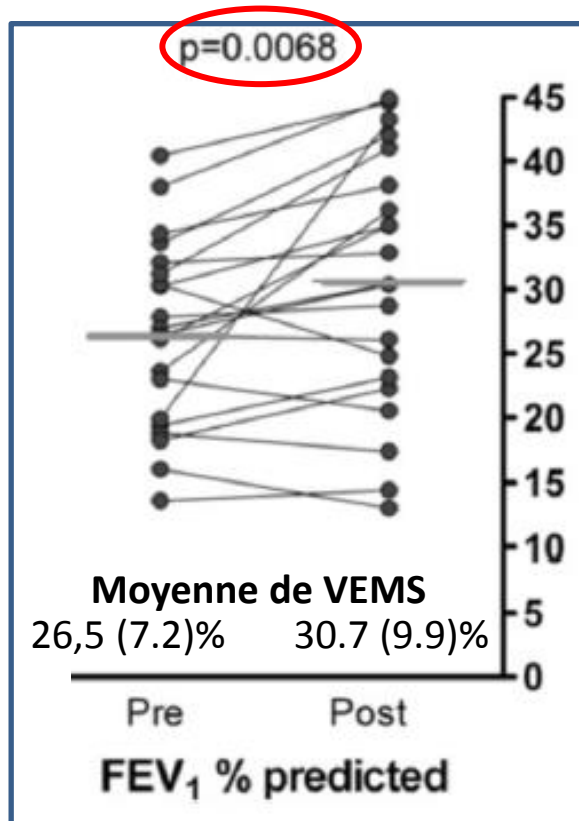
Gain en fin de suivi en comparaison à la période avant ivacaftor

	moyenne	Médiane (min-max)	p
VEMS	5.2 ± 5.6 % préd.	3.9 % (-4,1 à +16,8)	0.005
poids	2.1 ± 2.4 kg	1.1 kg (0.3 à +6.3)	0.005

Ivacaftor chez des patients sévères

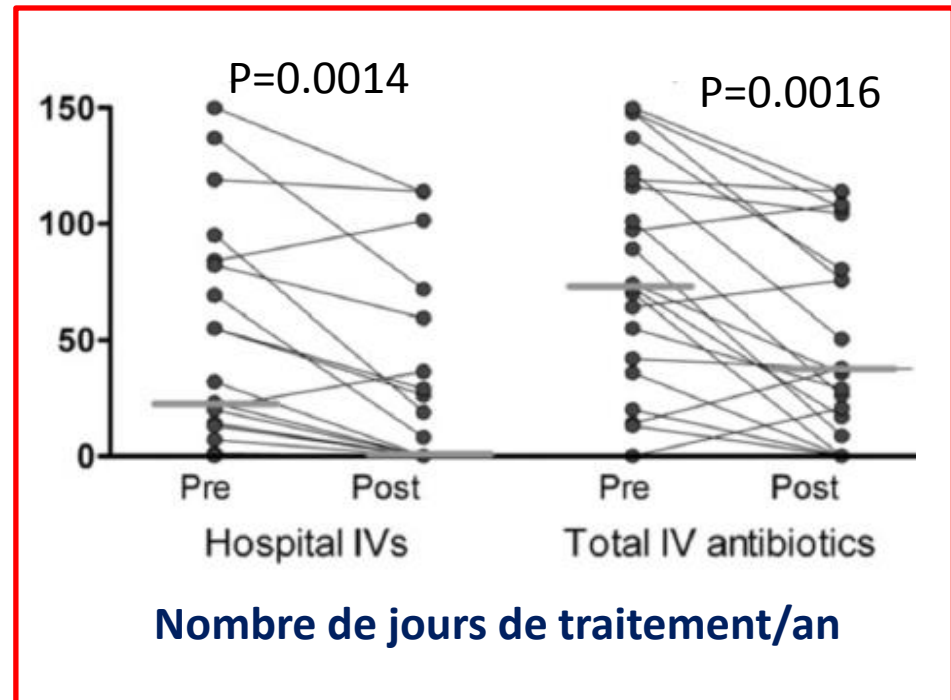
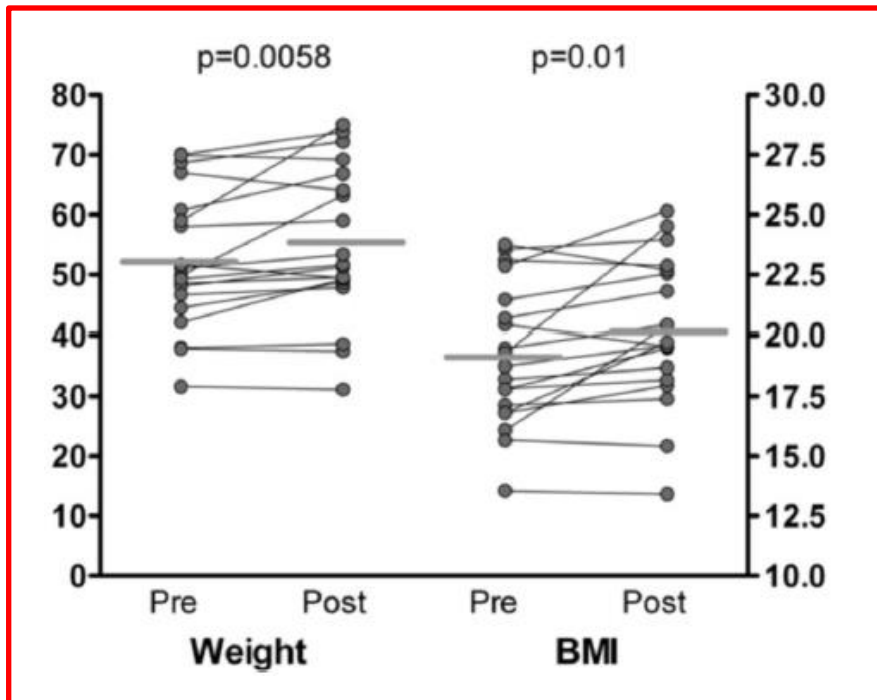
Etude rétrospective UK + Irlande

- 21 patients, traitement médian: 37 jours
- traitement compassionnel chez patients avec G551D
- comparaison avant/après et avec groupe contrôle non G551D non traité



Ivacaftor chez des patients sévères

Etude rétrospective UK + Irlande

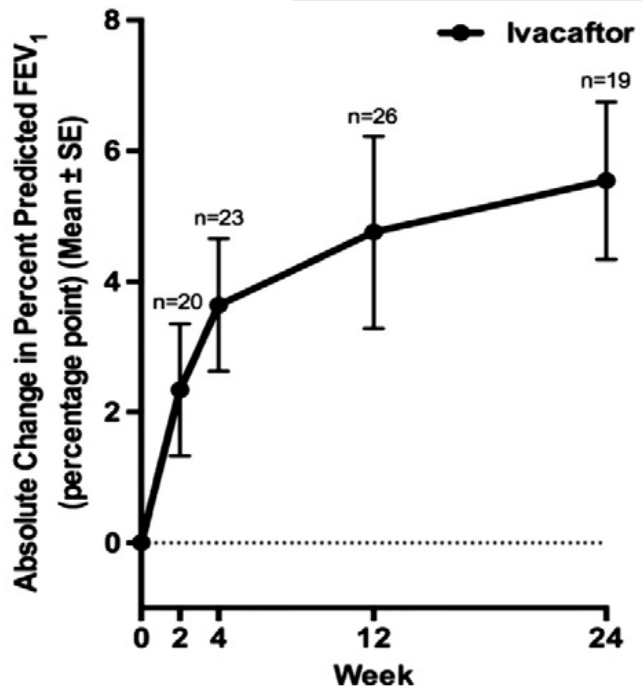


Chez les patients sévères, amélioration du VEMS, de l'état nutritionnel et diminution du recours aux antibiotiques IV

Ivacaftor chez des patients sévères

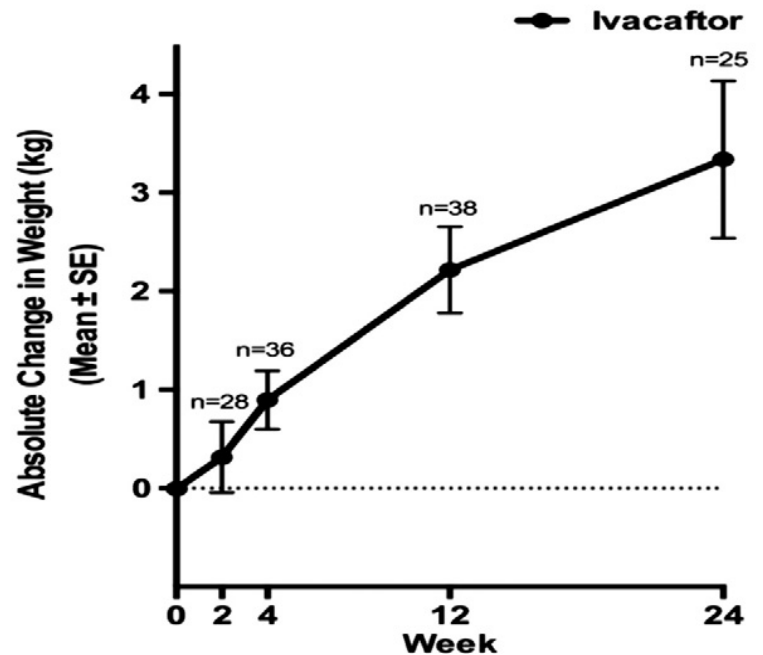
Etude prospective américaine

- 44 patients
- traitement compassionnel chez patients avec G551D
- évènements indésirables liés à la sévérité de la maladie



à 24 semaines (n=19)

gain moyen de VEMS: +5,5 (5.3) % préd.



à 24 semaines (n=25)

gain moyen de poids: +3,3 (4.0) kg

Etude observationnelle française

Variation absolue de VEMS à un an et 2 ans d'ivacaftor

	Year 1			Year 2		
	n	Mean change \pm SD	p Value	n	Mean change \pm SD	p Value
All subjects	56	8.4 \pm 14.3	0.0001	44	7.2 \pm 15.5	0.006
<i>Subjects by respiratory severity</i>						
FEV1 $>$ 40% pred.	49	9.1 \pm 15.3	0.0004	38	7.8 \pm 17.2	0.017
FEV1 $<$ 40% pred.	7	5.0 \pm 8.8	0.126	6	4.8 \pm 6.8	0.069

- Chez les patients sévères, il existe un gain de VEMS qui semble se prolonger la 2^{ème} année
- moindre que chez les patients avec VEMS $>$ 40%

Conclusion pour les patients éligibles à kalydeco®

- ✓ Les patients avec insuffisance respiratoire sévère sont susceptibles de répondre à kalydeco® avec une amélioration de la fonction respiratoire, de l'état nutritionnel et une diminution des traitements antibiotiques IV
- ✓ Le niveau d'amélioration en valeur absolue est moindre que pour les patients moins sévères.
- ✓ Des effets indésirables (EI) spécifiques à kalydeco® n'ont pas été rapportés (sauf un cas de sécrétions bronchiques très abondantes). Les EI sont essentiellement liés à l'évolution de la maladie chez ces patients sévères.
- ✓ Les publications se réfèrent aux patients avec mutation G551D, mais on devrait pouvoir extrapoler aux patients porteurs d'autres mutations gating.
- ✓ Un traitement initié à dose normale est justifié chez les patients éligibles à ce traitement.



LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org

federation-crcm.org



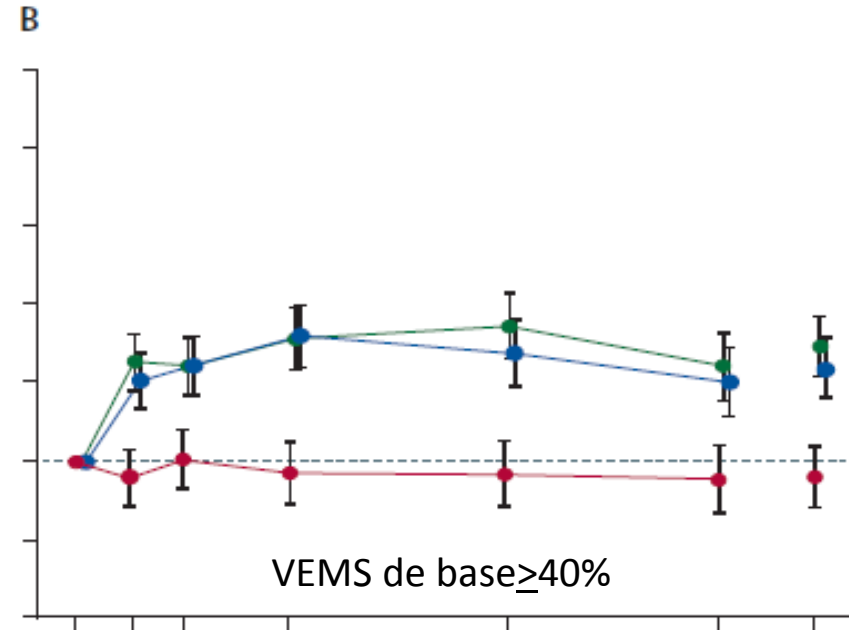
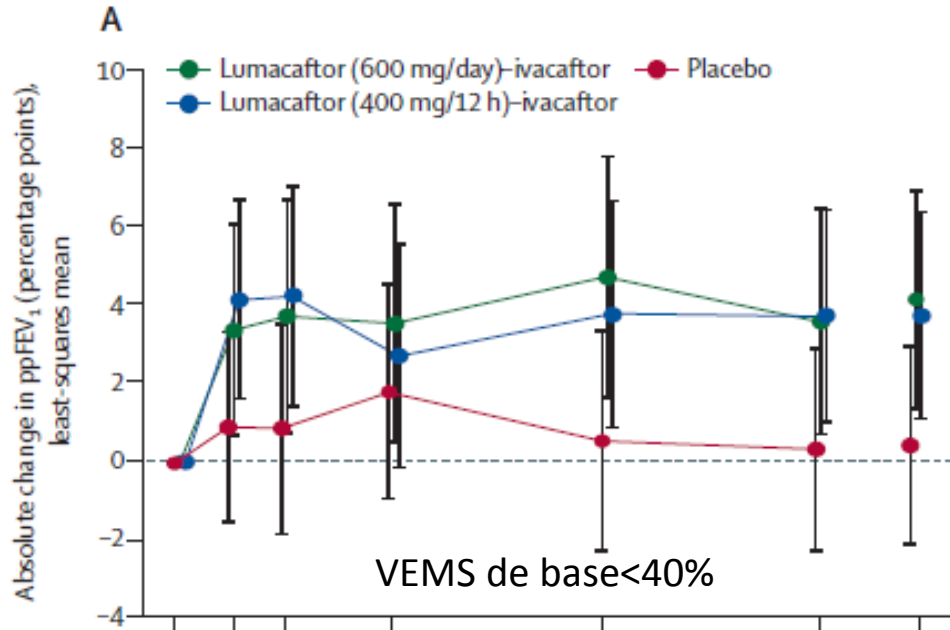
Ivacaftor/lumacaftor (orkambi®)

Patients sévères des études cliniques TRAFFIC et TRANSPORT

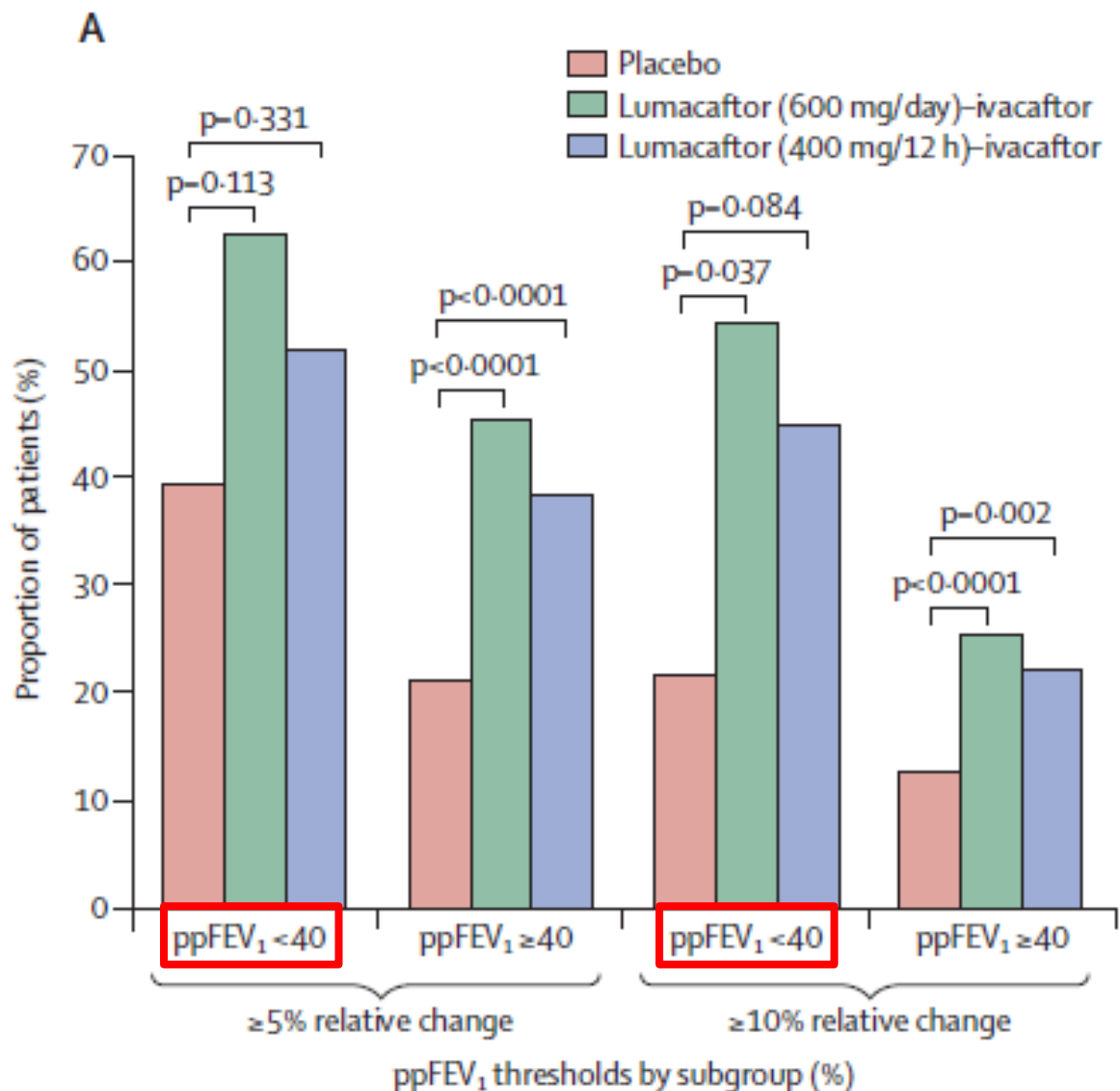
Analyse des patients qui avaient un VEMS < 40% le jour de la randomisation (n=53)

Gain de VEMS à 24 semaines

	Lumacaftor 600 mg daily/ivacaftor 250 mg every 12 h		Lumacaftor 400 mg every 12 h/ivacaftor 250 mg every 12 h	
ppFEV ₁ * < 40	ppFEV ₁ * ≥ 40	ppFEV ₁ * < 40	ppFEV ₁ * ≥ 40	
(n=24)	(n=342)	(n=29)	(n=336)	
Gain de VEMS absolu vs placebo	3.7 (0.5 to 6.9)	3.3 (2.3 to 4.4)	3.3 (0.2 to 6.4)	2.8 (1.7 to 3.8)
p	0.024	<0.0001	0.036	<0.0001



Patients sévères des études cliniques TRAFFIC et TRANSPORT



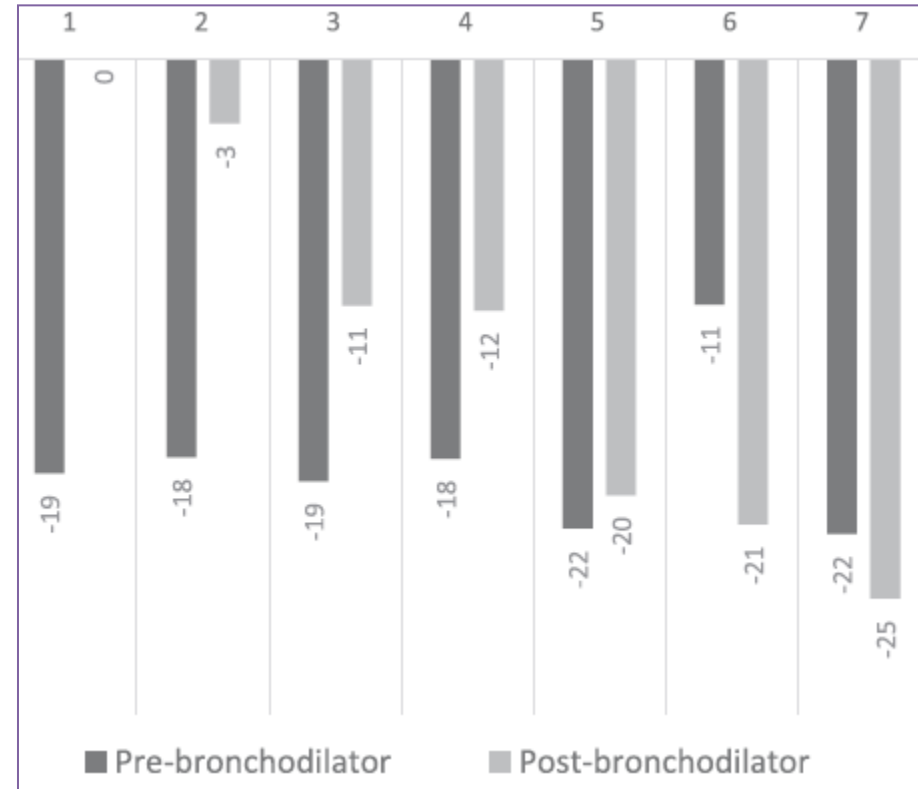
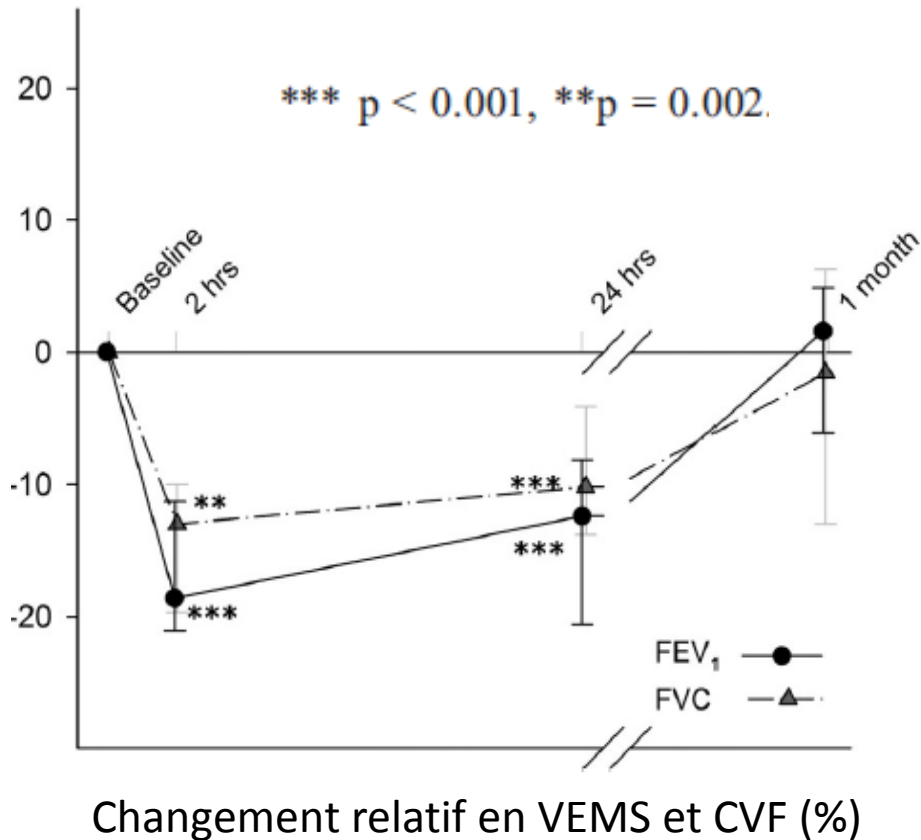
Patients sévères des études cliniques TRAFFIC et TRANSPORT

	Placebo		Lumacaftor/Ivacaftor*	
	ppFEV ₁ at baseline	ppFEV ₁ at baseline	ppFEV ₁ at baseline	ppFEV ₁ at baseline
	<40 (n=28)	≥40 (n=337)	<40 (n=53)	≥40 (n=679)
Toux	7(25%)	140(42%)	21(40%)	203(30%)
Dyspnée	4(14%)	25(7%)	14(26%)	88(13%)
Respiration anormale	1(4%)	21(6%)	4(8%)	68(10%)

Effets indésirables respiratoires plus fréquents chez les patients avec VEMS<40%

Effets indésirables respiratoires après initiation d'orkambi® chez des patients sévères

12 patients avec VEMS<40% (VEMS médian 34%)



Effet du salbutamol 2h après orkambi
chez 7 patients

Effets indésirables respiratoires immédiats après initiation d'orkambi® chez des patients sévères

	4-hours	24-hours	1-month
Respiratory-related adverse event n (%)	5 (41.6%)	10 (83.3%)	8 (66.6%)
Dyspnoea n (%)	2 (16.6%)	6 (50.0%)	7 (58.3%)
Chest-tightness n (%)	4 (33.3%)	8 (66.6%)	5 (41.6%)
Increased sputum production n (%)	0	2 (16.6%)	1 (8.3%)
Pulmonary exacerbation	NA	NA	6 (50.0%)

- 3 patients (25%) ont arrêté le traitement à causes des effets respiratoires
- dont les 2 patients qui avaient le moins chuté leur VEMS initialement

Etude observationnelle française

Initiation d'orkambi® chez des patients sévères

53 patients*	
Âge moyen	31,1 ans (20-48)
Sexe	
hommes	30 (57%)
femmes	23 (43%)
VEMS moyen	31,9 ± 5,4 % préd.
VEMS ≤30%, n (%)	22 (41%)
VEMS 31-40 %, n (%)	31 (59 %)
IMC moyen	19,5 ± 2,4 kg/m ²

*Orkambi initié entre janvier et juin 2016

Evènements indésirables et arrêts de traitement

Evènements indésirables

n= 34 (64%)

- **respiratoires** : 27 (51%)

- dyspnée (11)
- oppression thoracique (13)
- toux ↑ (3)

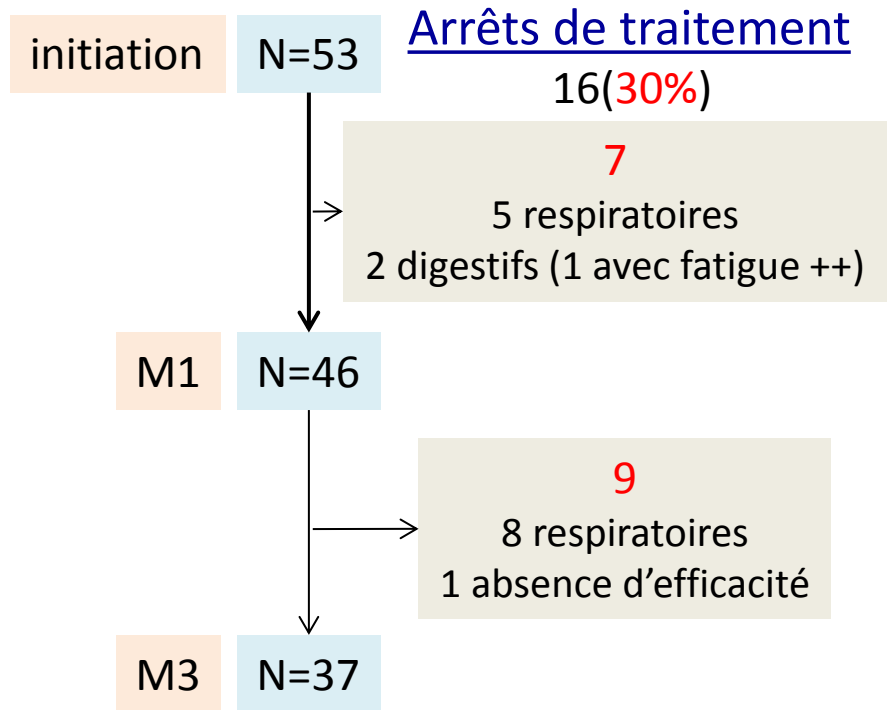
Pas de différence entre groupe VEMS $\leq 30\%$ (EI 54%) et groupe 31-40% (EI 48%)

- digestifs : 9 (17%)

- éruption cutanée: 1, prurit: 1

- fatigue: 2

- tension dans les seins: 1



Pas de différence d'arrêt de traitement entre groupe VEMS $\leq 30\%$ [8/22 (36%)] et groupe 31-40% [8/31 (26%)]

Modifications du VEMS et de l'IMC

		Tous	VEMS $\leq 30\%$	VEMS 31-40%
Variation absolue de VEMS	M1	+2.06 (0.04 ; 4.09) P= 0.086	+4.61 (0.76 ; 8.46) P=0.02	+0.43 (-1.80 ; 2.65) P=0.81
	M3	+3.19 (0.93 ; 5.45) P=0.009	+5.64 (0.54 ; 10.74) P=0.03	+1.69 (-0.38; 3.77) P=0.13
Variation d'IMC	M1	+0.03 (-0.08; 0.15) P=0.87	+0.10 (-0.12; 0.32) P=0.37	-0.01 (-0.14; 0.12) P=0.49
	M3	+0.12 (-0.10 ; 0.35) P=0.44	+0.10 (-0.35 ; 0.52) P=0.61	+0.14 (-0.13 ; 0.43) P=0.55

		Tous	VEMS $\leq 30\%$	VEMS 31-40%
Gain absolu de VEMS $\geq 5\%$	M1	14/46 (30%)	7/18 (39%)	7/28 (25%)
	M3	12/37 (32%)	5/14 (36%)	7/23 (30%)
Gain absolu de VEMS $\geq 10\%$	M1	6/46 (13%)	4/18 (22%)	2/28 (7%)
	M3	5/37 (13%)	4/14 (29%)	1/23 (4%)

Etude prospective d'orkambi® chez des patients sévères

- Etude de phase 3b de 24 semaines de lumacaftor/ivacaftor
- Patients >12 ans avec VEMS<40% homozygotes F508del
- possibilité de débiter à demi-dose
- objectif principal: tolérance et sécurité

Characteristic	LUM/IVA (N = 46)
Male, n (%)	30 (65)
Age, mean (min, max), y	32.1 (17, 56)
Age groups, n (%), y	
<18	1 (2)
≥18	45 (98)
ppFEV ₁ , mean (min, max)	29.1 (18.3, 42.0)
BMI, mean (min, max), kg/m ²	21.4 (15.7, 28.5)

	LUM/IVA (n=46) n (%)
Evènement indésirable (EI)	43 (93)
EI -> interruption de traitement	7 (15)
EI -> modification de dose	5 (11)
EI -> arrêt de traitement	8 (17)
EI grave	18 (39)
décès	1 (2)

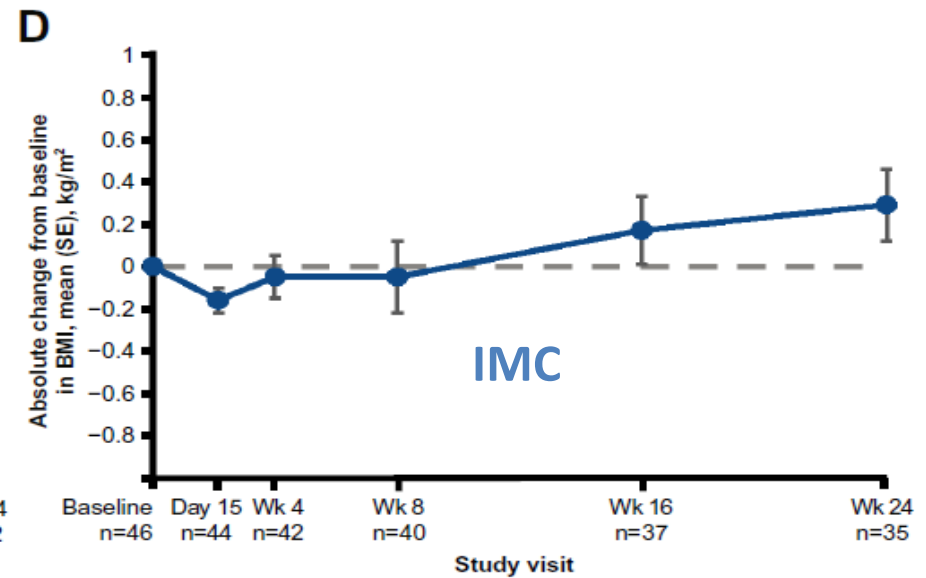
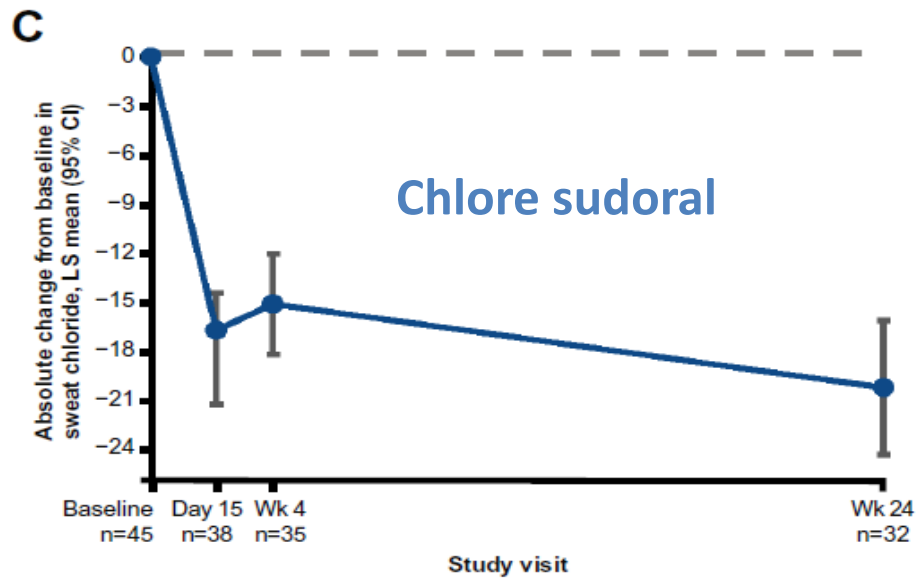
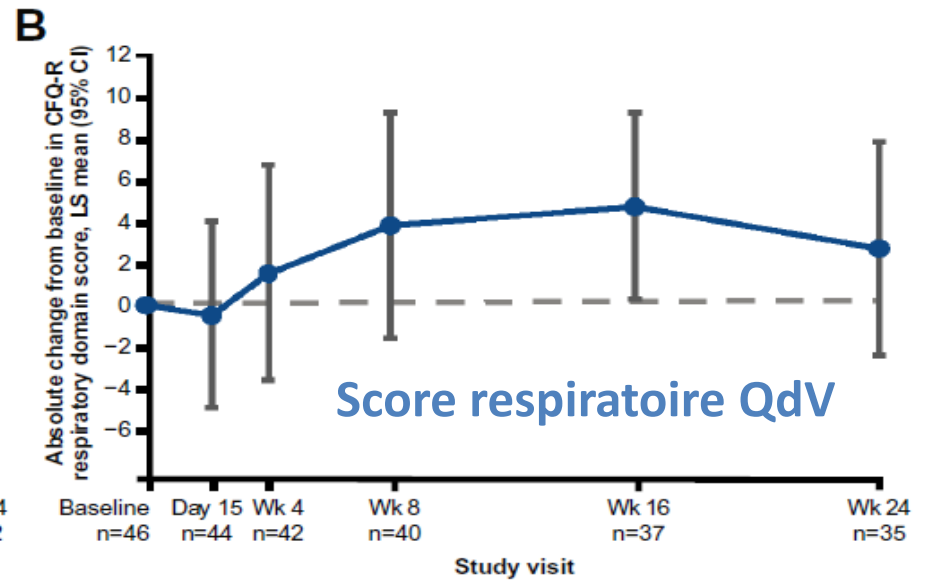
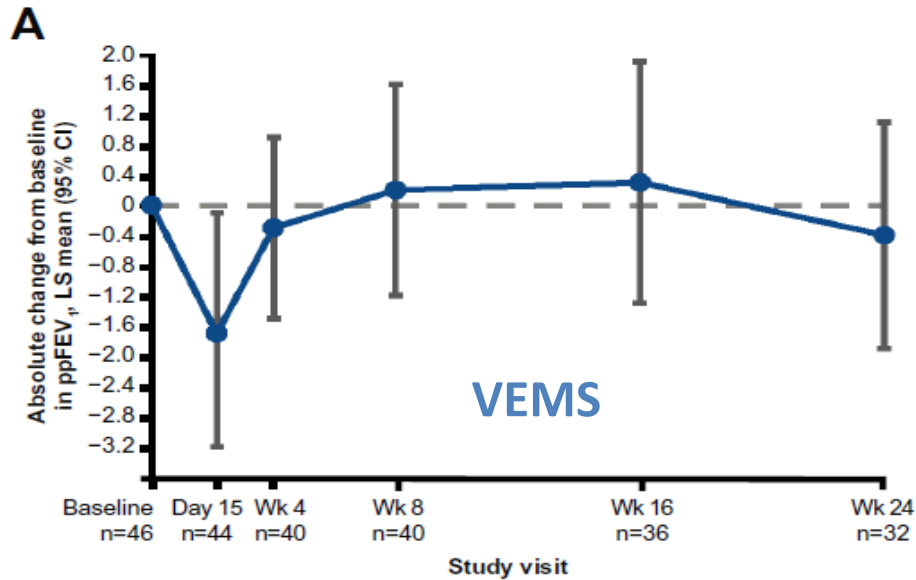
Etude prospective d'orkambi[®] chez des patients sévères

Evènements indésirables respiratoires

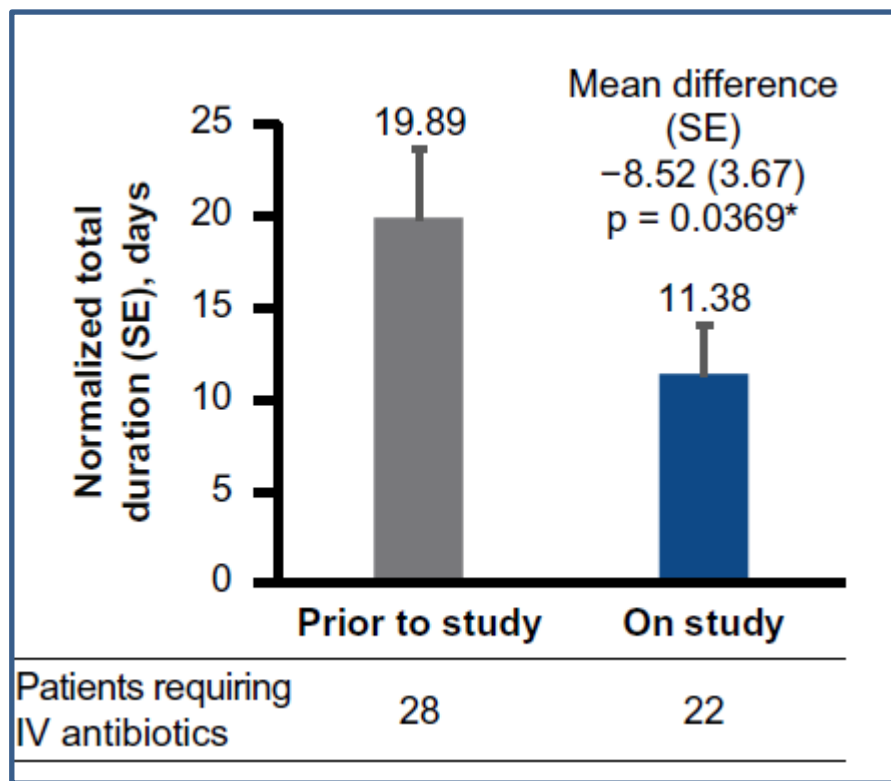
	Initiation ½ dose (n=18)	Initiation pleine dose (n=28)	Tous (n=46)
EI respiratoires, n (%)	10 (56)	20 (71)	30 (65)
Dyspnée	6 (33)	14(50)	20 (43)
Respiration anormale	9 (50)	17 (61)	26 (57)
Asthme	1 (6)	0	1 (2)
Wheezing	1 (6)	4 (14)	5 (11)
Durée médiane (min-max), jours	4.0 (1-55)	9.0 (1-63)	9.0 (1-61)
Délai d'apparition (min-max), jours	1.0 (1-8)	1.0 (1-5)	1.0 (1-8)
Modification de dose, n (%)	0	3 (11)	3 (7)
Arrêt de traitement, n (%)	0	3 (11)	3 (7)

Les évènements indésirables respiratoires sont moins fréquents et durent moins longtemps chez les patients ayant initié orkambi[®] à demi-dose.

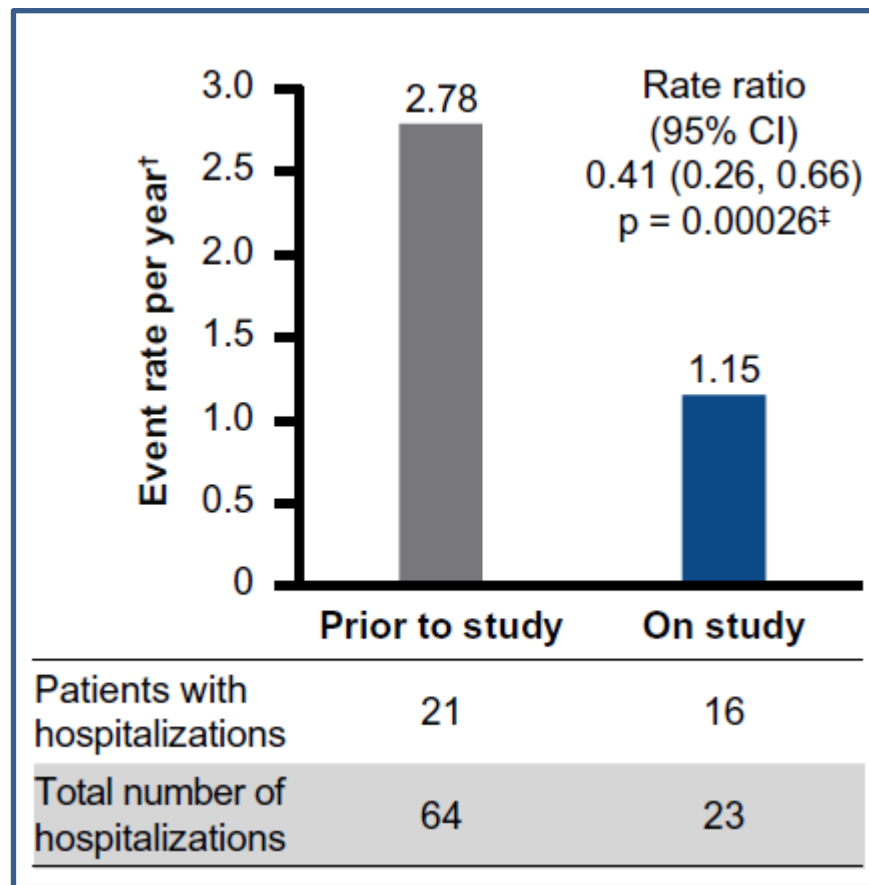
Etude prospective d'orkambi® chez des patients sévères



Etude prospective d'orkambi[®] chez des patients sévères



Cures d'antibiotiques IV



Hospitalisations

Diminution du besoin d'antibiotiques IV et d'hospitalisations sous orkambi[®]

Conclusion pour les patients éligibles à orkambi®

- ✓ Les patients avec insuffisance respiratoire sévère présentent plus souvent des évènements indésirables respiratoires .
- ✓ Les patients avec insuffisance respiratoire sévère sont susceptibles de répondre à orkambi® de façon identique à ce qui a été rapporté dans des études cliniques avec des patients moins sévères, avec petite augmentation de VEMS et réduction des exacerbations.
- ✓ Pas de facteur prédictif de la réponse au traitement.
- ✓ La fréquence et la durée des EI respiratoires diminuent pour une initiation de traitement à demi-dose → **initier le traitement sous surveillance, de préférence hospitalière, sous bronchodilatateurs et en commençant à demi-dose.**
- ✓ L'étude observationnelle française apportera des compléments d'information pour le suivi de la première année.
- ✓ Pas d'étude sur le long terme.

LYON

5-7 AVRIL 2018

CENTRE DES CONGRÈS

3^{ES} JOURNÉES FRANCOPHONES DE LA MUCOVISCIDOSE



TOUS SOLIDAIRES POUR VAINCRE !

Merci pour votre attention !