

Les thérapies du CFTR sur le marché et sur le pipeline

Morgane Floc'h, IRC, CRCM
Roscoff, centre de Perharidy,
Fondation Ildys
Octobre 2020

Nous disposons actuellement de 4 traitements correcteurs du CFTR

Monothérapie

- Le Kalydeco (Ivacaftor) pour les mutations gatings pour laquelle nous avons l'AM depuis 2012 pour les plus de 12 ans. Actuellement nous pouvons le prescrire dès 12 mois. D'ici la fin du mois D'Octobre on devrait pouvoir le prescrire dès 6 mois, et les négociations sont en cours pour les patients dès 4 mois
- Il s'agit d'un potentiateur de la protéine CFTR

Bithérapie (correcteur et potentiateur)

- L'orkambi (Ivacaftor, Lumacaftor) pour les patients F508del/F508del, prescrit à partir de 2 ans
- Le Symkevi (Ivacaftor, Tézacator) pour les patients F508 del homozygotes ou les patients F508del/RF. Nous avons eu l'AMM en mai, et nous attendons l'accord de remboursement (au mieux Novembre). Les négociations sont en cour pour les 6/11 ans.

Trithérapie(correcteur et deux potentiateurs)

- Le Kaftrio (Ivacaftor, Tézacator, Elexacftor), pour les patients F508del/F508del et F508del/MF)
- Actuellement en ATU nominative compassionnelle (AMM européenne fin août 2020)

La suite dans tout ça...

Il y a actuellement plusieurs études de phase 2 pour de nouveaux correcteurs et potentiateurs

ABBVIE

Il y a actuellement une étude de phase 2 pour évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ABBV/2222 (correcteur) et de l'ABBV 3067 (potentiateur)

VERTEX

Il y a une étude de phase 2 fermée aux inclusions pour tester la sécurité et l'efficacité du VX121 (correcteur) et du VX561 (potentiateur), associés au tézacaftor

PTI

Une étude de phase 2 est actuellement en cours et une autre est planifiée pour les patients ayant participé à HIT CF notamment. Le but de cette étude est de vérifier la sécurité et l'efficacité de PTI 428 (amplifier : Nesolicaftor), associé à PTI 801 (correcteur : posenacaftor) et à PTI 808 (potentiateur : dirocaftor)

ELOXX

ELX-02 est un composé conçu pour restaurer la fonction CFTR chez les personnes atteintes de mucoviscidose qui ont des mutations non sens (aussi appelées mutations « x » ou « stop »). Ces mutations du gène CFTR provoquent l'arrêt prématuré de la production de la protéine CFTR. L'ELX-02 est un translecteur qui permet de passer outre ces signaux d'arrêt prématurés et donc de produire une protéine CFTR fonctionnelle.

Actuellement, ELX-02 est en phase 2 des essais cliniques chez les patients avec des mutations non-sens diagnostiquées sur un allèle ou les deux, et une étude est planifiée également pour les patient ayant participés à HIT CF.

MRT5005 (Translate Bio)

Il s'agit d'une étude en phase ½ chez les patients adultes ayant entre 50 et 90% de VEMS (en cours de recrutement actuellement)

MRT5005 est un nouveau médicament inhalé, conçu pour restaurer la fonction CFTR en fournissant des parties saines d'ARNm CFTR. L'administration de cet ARNm permettrait aux cellules pulmonaires de fabriquer des protéines CFTR qui fonctionnent normalement, indépendamment de la mutation génétique du patient.

Futures études

- ABBVIE : potentiateur
- Ancturus : ARNm en inhalation
- Icagen : X mutations
- Reata: correcteur(F508 del)
- ReCode suppressor + RNA : X mutations
- Spirovant Sciences : AAV – thérapie génique
- 4D Molecular Therapeutics : AAV – thérapie génique
- Southern Research institutes : X mutations

EN CONCLUSION

- Les combinaisons de correcteurs et de potentiateurs actuels couvrent entre 85 et 90% des patients.
- Les nouvelles combinaisons de correcteurs et de potentiateurs, associés à des amplifiers couvriront 90-95% des patients. Il n'existera pas de solution universellement applicable. On fera de la médecine personnalisée.
- Plusieurs composés sont à venir pour les mutations non sens. Elles couvriront 5 à 10% des patients.
- La thérapie génique non spécifique est en phase pré clinique. Il faudra s'intéresser aussi à l'addition d'ARNm