

MUCOVISCIDOSE :

VALIDER UN TRAITEMENT RÉVOLUTIONNAIRE PAR DE BREFS ESSAIS THÉRAPEUTIQUES INDIVIDUELS BIEN SUPERVISÉS

LEBECQUE P (1), BAURAIND O (2), THIMMESCH M (1)

RÉSUMÉ : Dans la médecine basée sur les preuves, les essais de taille 1 suscitent un intérêt croissant dans les affections rares et hétérogènes. Une récente étude française l'illustre de manière convaincante dans la mucoviscidose. Une trithérapie extrêmement efficace (ETI) est actuellement disponible en Europe, concernant à terme en Belgique les 85 % de patients porteurs d'au moins une copie de la mutation F508del. La majorité des quelque 2.000 autres mutations putatives de ce gène sont mal caractérisées et rarissimes. Des techniques sophistiquées sont évoquées pour prédire, à l'échelle individuelle, l'efficacité d'ETI chez les patients actuellement non éligibles, mais elles sont peu disponibles, coûteuses, souvent imparfaitement standardisées et leur interprétabilité conserve une «zone grise». Sans y recourir, l'étude française montre que plus de la moitié de ces patients répondent d'une manière évidente à un essai d'ETI pendant quelques semaines seulement. Ce qui permet cette approche pragmatique, économique, non invasive et simplifiée (essai de taille 1, de type 2), c'est l'efficacité spectaculaire et rapide d'un traitement salvateur sans alternative et le fait qu'elle puisse être appréhendée à partir de critères cliniques et paracliniques simples et robustes. Nous rapportons ici un essai de ce type et discutons l'intérêt et les limites de cette approche.

MOTS-CLÉS : *Essai thérapeutique de taille 1 - Mucoviscidose - Modulateurs - Mutations rares - Trithérapie*

CYSTIC FIBROSIS - ETI AND TYPE 2 N-OF-1 TRIALS : THE NEXT STEP

SUMMARY : In evidence-based medicine, N-of-1 trials are increasingly attractive for rare and heterogeneous conditions. A recent French study illustrates this convincingly in the field of cystic fibrosis. A highly effective triple therapy (ETI) is currently available in Europe, which will eventually help the 85 % of Belgian patients carrying at least one copy of the F508del mutation. Most other 2.000 or so putative mutations of this gene are poorly characterised and very rare or private. To predict the efficacy of ETI at the individual level in currently ineligible patients, sophisticated tools are advocated, but they are expensive, not widely available, often partially standardised and there still remains a «grey area» concerning their reliability in this context. Without using them, the French study suggests that more than half of these patients show clinically meaningful responses to a 4-6 weeks trial of ETI. What makes this pragmatic, cost-effective, non-invasive and simplified approach possible (type 2 N-of-1 trials) is the dramatic and rapid efficacy of a life-saving treatment without alternative and the fact that it can be assessed using simple and robust clinical and paraclinical outcomes. Here, we describe one such trial and discuss the value and limitations of this approach.

KEYWORDS : *N-of-1 trials - Cystic fibrosis - Modulators - Rare mutations - Triple therapy*

INTRODUCTION

En 2015, un article publié dans la revue *Nature* évoquait la place d'essais de taille 1 dans l'évolution vers une médecine de précision, par opposition à la médecine d'imprécision faisant presque toujours loi et basée sur l'exploitation statistique de vastes études bien menées (1). Les essais thérapeutiques individuels sont, au départ, une épreuve thérapeutique reprenant, chez un patient donné, les caractéristiques des essais cliniques randomisés contrôlés (RCT) (2). Ils peuvent soit documenter d'une manière objective l'efficacité d'une prescription pour ce patient, soit promouvoir, par l'abstention de

prescription prolongée d'un médicament inefficace, sa sécurité et l'évitement de coûts inutiles. Parfois, les résultats de telles études sont agrégés et la vue d'ensemble ainsi obtenue peut aider à dégager des critères d'évaluation pertinents, lesquels peuvent en retour faciliter d'autres essais individuels, allégés, simplifiés, récemment désignés comme essais de taille 1 de type 2 (3).

Transmise sur le mode autosomique récessif, la mucoviscidose affecte, à la naissance, environ un nouveau-né/3.500 dans notre pays. Même si le recul quant à sa tolérance fait défaut, la récente découverte d'une première trithérapie à visée plus fondamentale dont, à terme, devraient bénéficier près de 90 % des patients belges, révolutionne aujourd'hui la prise en charge et le pronostic de la maladie (4-8). Ce traitement (Kaftrio® et Kalydeco®) associe 3 modulateurs (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor : ETI). Nous décrivons ici un exemple d'essai de taille 1, de type 2 tenté chez un patient en principe non éligible à la trithérapie, puis nous le discutons à la lumière d'une innovante étude compassionnelle française publiée au cours de cet essai (9).

(1) Service de Pneumologie pédiatrique & Centre Liégeois de Référence pour la Mucoviscidose, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

(2) Service de Gastro-Entérologie pédiatrique & Centre Liégeois de Référence pour la Mucoviscidose, CHC MontLégia, Liège, Belgique.

CAS CLINIQUE

Le patient est un homme de 36 ans présentant une insuffisance pancréatique exocrine, porteur du génotype CFTR 2183-AA > G/L1077P. Le diagnostic a été posé à l'âge de 3 mois, devant des symptômes respiratoires et digestifs. Le taux de chlorure dans la sueur est de 109 mmol/L. Ses voies aériennes sont chroniquement colonisées par un *Pseudomonas aeruginosa*. Le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) est stable depuis 3 ans. Parmi les complications de sa maladie, on relève une polyposse nasale et un diabète insulino-dépendant. Il est entré en possession de 2 mois de traitement par ETI (coût officiel aux USA proche de 50.000 €) et souhaite un essai bien encadré de cette médication, hors indication officielle. Il est clairement informé qu'à ce stade, en Belgique, il n'existe aucune possibilité d'en obtenir le remboursement par l'INAMI, même dans le cas où ce traitement se révélerait clairement contributif. Un essai de taille 1 de trithérapie est alors débuté. Le traitement se révèle bien toléré sur les plans clinique et biologique. Son efficacité est démontrée d'une manière univoque pour la fonction respiratoire, le poids, les paramètres inflammatoires et un score de toux complété quotidiennement, mais le taux de chlorure dans la sueur est inchangé (Figure 1). Le suivi des spirométries à domicile via une plate-forme électronique reflétait bien l'évolution du VEMS aux 2 étapes d'un premier cycle, documentant dès le septième jour sous ETI une augmentation du VEMS supérieure en valeur absolue (VA) à 10 % de la valeur prédite (vp), puis une chute de la même ampleur de ce paramètre après une semaine d'interruption de la médication.

DISCUSSION

MUCOVISCIDOSE, MUTATIONS DU GÈNE CFTR ET APPROCHE DES MODULATEURS

Depuis 60 ans, un traitement symptomatique de la mucoviscidose a permis une augmentation régulière de l'espérance de vie des patients, d'environ 6 ans par décennie. Mais ce traitement dévore presque 2 heures par jour et se révèle trop souvent insuffisant. La découverte, en 1989, du gène CFTR de la mucoviscidose sur le bras long du chromosome 7 a donné le coup d'envoi de la recherche d'un traitement plus fondamental de la maladie. Il s'agissait d'intervenir en amont des symptômes et, en particulier, du cercle vicieux d'infection et d'in-

flammation impliqué dans l'atteinte pulmonaire qui en conditionne le plus souvent le pronostic. La voie la plus fructueuse est rapidement apparue devoir être celle des modulateurs, petites molécules taillées sur mesure en fonction du génotype CFTR des patients. Conceptuellement, les mutations du gène CFTR sont classifiées en sept catégories (Figure 2), résultant en défaillances distinctes de la protéine CFTR. Globalement, la présence de deux mutations de classes I, II ou III s'accompagne presque toujours d'une insuffisance pancréatique exocrine, mais ne permet pas vraiment de préjuger de l'évolution respiratoire d'un patient donné, tributaire aussi de facteurs d'environnement (dont la qualité du traitement effectif) et d'autres facteurs génétiques (gènes modifiants). Les mutations de classes I et II sont qualifiées de mutations à fonction minimale (FM), celles de classes IV à VI de mutations à fonction résiduelle (FR). Cette vision est pratique parce qu'elle sous-tend, théoriquement, l'efficacité éventuelle des modulateurs qui sont actuellement, principalement aujourd'hui, de deux types : correcteurs capables de limiter la dégradation anormale d'une protéine CFTR très bancale (Classe II) ou produite en quantité limitée (Classe V) et potentiateurs améliorant la fonction défaillante d'une protéine CFTR qui a pu atteindre le pôle apical de la membrane des cellules épithéliales (classes III, IV, V). Cette schématisation a, évidemment, des limites : i) une mutation donnée peut relever de plusieurs classes. Ainsi en est-il de la mutation F508del qui est la seule mutation du gène CFTR réellement fréquente : la proportion de patients présentant au moins une copie de cette mutation atteint 97 % au Danemark, 73 % au niveau de la base de données qui inclut quelque 90.000 patients, mais seulement 31 % en Turquie. F508del est bien le prototype des mutations de classe II (nécessitant un ou plusieurs correcteurs), mais fonctionne également en partie comme une mutation de classe III (utilité d'un potentiateur) et comme une mutation de classe VI; ii) parmi quelque 2.000 mutations putatives du gène CFTR, plus des trois quarts sont extrêmement rares, voire privatives et non caractérisées; iii) la signification de certains variants étudiés reste équivoque (mutations à pénétrance variable) ou inconnue. Enfin, l'exploration du gène CFTR n'est pas encore tout à fait complète (promoteur, introns, allèles complexes ...) et le mécanisme d'action même des modulateurs peut être multiple : l'élexacafator qui est un correcteur apparaît également posséder une activité de potentiateur. En pratique, la firme Vertex a le monopole des modulateurs commercialisés. Deux des médicaments


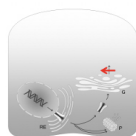

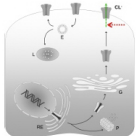
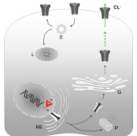
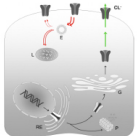

Figure 1. Évolution des marqueurs cliniques, fonctionnels et biologiques au cours de 3 périodes de 3 semaines avec ou sans ETI

Marqueurs d'évolution	Valeurs de base	Cycle 1					
		Après 3 semaines d'ETI (1)		Après 3 semaines d'interruption d'ETI (1)		Après 3 semaines d'ETI (2)	
VEMS (% vp, GLI)	53	↑↑	67 (+14%)	↓↓	55 (-12%)	↑↑	66 (+11%)
Poids (kg)	75	↑	76	↓	75	↑	76
Paramètres inflammatoires							
- Neutrophiles (mm ³)	8.330	↓	4.880	↑	10.260	↓	7.420
- CRP (mg/100 ml)	1,57	↓	1,02	↑	1,71	↓	1,1
- IgG (mg/100 ml)	1.577	↓	1.483	↑	1.556	↓	1.379
Score de symptômes respiratoires	19/40	↓	12/40	↑	22/40	↓	11/40
Chlorure sudoral (mmol/L)	111	/	111	/	108		

% vp : en % de la valeur prédite.

GLI (pour Global Lung Initiative) : valeurs de référence utilisées pour la spirométrie.

Figure 2. Sept catégories de mutations du gène CFTR et place des 2 modulateurs hautement efficaces (MHE) dans le traitement de la mucoviscidose

Classe	Mutations à fonction minimale		(Kalydeco [®]) Ivacaftor	Mutations à fonction résiduelle		
	I	II	III	IV	V	[VI]
Défaut	Synthèse	Maturation	Régulation	Conduction	Quantitatif	[Recyclage]
						
% de patients belges concernés	~ 15 % * (~ 2 %)	~ 90 % * (~ 53 %)	~ 4 % * (< 0.2 %)	~ 3 % *	~ 5 % *	
Exemple(s)	· Ia) pas d'ARN m : variants de sites canoniques d'épissage, larges délétions, larges duplications 1717-1G→A · Ib) pas de protéine : variant non-sens → codon stop G542X	F508del N1303K, I507del	G551D G178R, S1251N	R334W	2789+5G→A 3849+10kbc→T, A455E	[N287Y, 4326delTC]
 ETI (Kaftrio [®] & Kalydeco [®])						

* Porteurs d'au moins une copie d'une mutation de cette classe (% de patients porteurs de 2 mutations de cette classe)

actuellement disponibles sont qualifiées d'haute-ment efficaces (MHE), caractérisées notamment par deux effets spectaculaires : amélioration moyenne du VEMS de plus de 10 % vp et réduction moyenne de plus de 40 mmol/L du taux de chlorure dans la sueur, qui se normalise (< 60 mmol/L) dans près de la moitié des cas. Il s'agit de l'ivacaftor (Kalydeco®) et d'ETI, plus efficace et aux indications bien plus larges.

ETI : UNE RÉVOLUTION

ETI n'est pas un traitement curatif : ce qui est détruit est détruit. Néanmoins, cette association est appelée à améliorer considérablement la qualité de vie des patients et rapprocher leur espérance de vie de celle de la population générale, par au moins trois voies : i) une réduction marquée de la fréquence des exacerbations respiratoires qui mènent au déclin de la fonction respiratoire; ii) la diminution de la fréquence, de la sévérité et, pour certaines, de la préco-cité d'apparition des nombreuses complications de la maladie; iii) l'allègement progressif et raisonné du traitement symptomatique.

Sous réserve du peu de recul sur la tolérance, il s'agit clairement d'un jalon de l'histoire de la mucoviscidose. Pour un patient actuellement éligible donné, l'amélioration du VEMS attendue reste tributaire d'au moins trois facteurs : i) le VEMS de départ, par un effet «plafond». Globalement, l'amélioration du VEMS est moitié moindre chez les patients partant avec un VEMS > 90 % vp par rapport à ceux partant avec un VEMS < 65 % vp (5); ii) le génotype CFTR : l'amélioration est plus marquée si la mutation en trans est une mutation à fonction minimale; iii) la prise d'un autre modulateur juste avant le passage à ETI. L'amélioration du VEMS attendue est plus marquée en l'absence de telle prise. Dans le contexte belge, elle est, dans l'ordre, la plus importante dans les deux groupes suivants : F508del/MF, F508del/F508del (déjà tous au départ sous association de modulateurs d'efficacité modeste).

EBM, MALADIES RARES ET HÉTÉROGÈNES, MÉDECINE PERSONNALISÉE

Les essais contrôlés randomisés (RCT pour «Randomised Controlled Trials») sont un pilier de la médecine basée sur les preuves (EBM pour «Evidence-Based Medicine»). Leurs limites sont cependant connues lorsqu'il s'agit de maladies rares et hétérogènes. La place et les défis des essais thérapeutiques individuels (essais de taille 1) dans ce contexte particulier sont bien identifiés. Par ces temps de thérapies personnalisées invariablement très coûteuses,

leur mise en œuvre soignée y a été comparée favorablement aux RCT (10). La mucoviscidose paraît appelée à en constituer une indication de choix (11). Lorsqu'ils sont possibles, les essais de taille 1 de type 2 sont particulièrement attrayants parce qu'ils sont bien plus simples : ils permettent d'éviter le recours à un placebo, la comparaison avec un traitement alternatif éventuel, la randomisation, la (ou les) répétition(s) de cycles (3). Cependant, ils présupposent une médication d'efficacité spectaculaire et clairement objectivable par des paramètres robustes et pertinents. Dans leur contexte, de multiples tests *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo* sont envisagés comme biomarqueurs de l'efficacité éventuelle de modulateur(s) chez les personnes atteintes de mucoviscidose (12). À l'exception du test à la sueur, toutes ces techniques ont le désavantage d'être peu disponibles, onéreuses, parfois invasives, pour certaines encore imparfaitement standardisées. En outre, leurs résultats peuvent diverger quant à la prédiction de la réponse individuelle aux modulateurs d'un patient donné et sa transposition en bénéfice clinique. Ce que suggèrent la littérature et l'étude compassionnelle française de Burgel et coll. (9), c'est que, en état stable, un essai thérapeutique individuel court (4 semaines) de ce traitement sans alternative permet d'identifier clairement, sur une base clinique, plus de la moitié de ceux qui, actuellement non éligibles mais susceptibles de répondre à ETI, y répondent effectivement et que cela soit possible à partir de critères simples et robustes.

POURQUOI ETI SE PRÊTE À DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES INDIVIDUELS DE TYPE 2

Deux caractéristiques de l'efficacité exceptionnelle d'ETI y contribuent. Tout d'abord, cette efficacité concerne la quasi-totalité des patients éligibles, ce qui est très rare en médecine (1). Les réponses individuelles en termes de VEMS et/ou de chlorure sudoral ont été détaillées dans quatre études, qui concernent au total 531 patients dont 475 présentent un génotype CFTR de type F508del / FM (4, 13-16). Les données sont concordantes et spectaculaires : en quelques mois, le VEMS augmente en moyenne de près de 15 % (au moins 10 % chez les 2/3 des patients), la diminution du taux de chlorure dans la sueur est en moyenne de 40-50 mmol/L (au moins 50 mmol/L chez environ 40 % des patients). On découvre aujourd'hui que de très rares patients apparaissent ne pas répondre au traitement (17). Un problème d'observance thérapeutique, une modalité inadéquate de prise de la médication, une interaction pharmacologique, des particularités de phar-

macogénétique ou encore la présence d'allèles complexes (F508del/L467F en particulier) doivent alors pouvoir être évoqués. Ensuite, les principaux bénéfices à court terme de ce traitement (augmentation du VEMS, diminution du taux de chlorure dans la sueur, diminution des symptômes respiratoires) sont largement observés (> 90 %) après 2-4 semaines de traitement seulement.

ETI : INDICATIONS ACTUELLES

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) limite les indications aux patients âgés de minimum 6 ans porteurs d'au moins une copie de la mutation F508del. Aux USA, l'agence régulatrice FDA (Food and Drug Administration) y ajoute les patients porteurs d'au moins une copie de variants rares figurant dans une liste de 177 mutations putatives. Cet agrément a été obtenu sur base de seules données *in vitro*, non publiées et transmises directement par la firme Vertex à la FDA. Elles impliquent un modèle de cellules épithéliales thyroïdiennes du rat Fischer. Après que l'efficacité de l'ivacaftor ait été démontrée par un RCT chez les patients porteurs de la mutation G551D (18), de telles données avaient permis de la prédire vis-à-vis de 9 autres mutations. Un nouveau RCT a suivi, qui a confirmé cette prédiction pour 8 d'entre elles, mais pas la neuvième (G970R), dont il est depuis lors apparu qu'elle était principalement une mutation d'épissage mal évaluable par le modèle cellulaire utilisé par Vertex. Concernant ETI, il a été relevé que la pathogénicité de près de la moitié des 177 variants agréés par la FDA n'était pas ou pas clairement établie. Ainsi, se baser sur les seules données *in vitro* pouvait exposer à un risque de surmédicalisation et de prescription abusive d'un traitement très coûteux vis-à-vis duquel le recul, en termes de tolérance, reste limité. D'un autre côté, la réponse à un essai thérapeutique d'ETI de 23 patients porteurs d'au moins une copie de variant de la liste des 177 apparaît convaincante (9 - cf infra).

«LES OUBLIÉS D'ETI»

Le sort des personnes atteintes de mucoviscidose qui ne peuvent bénéficier de ce traitement novateur a récemment été identifié par les patients et les soignants comme étant la première priorité de recherche. Il peut s'agir de patients dont les mutations ne sont pas accessibles à ETI, ne rencontrent pas les critères actuels de remboursement ou ne tolèrent pas la médication (± 1 % des cas). Éthiquement devraient y être ajoutés tous les patients éligibles vivant dans des pays moins prospères

(Maghreb, Europe de l'Est, Amérique du Sud ...), que le prix souvent jugé indécent d'ETI (19, 20) prive d'accès à une médication salvatrice. Presque 15 % des patients belges ne sont pas porteurs d'une copie de la mutation F508del. De ce pourcentage, il faut retrancher les patients porteurs en trans de deux mutations CFTR de classe I (2-3 % des patients belges) dont on considère aujourd'hui qu'ils ne peuvent pas répondre à ETI. L'efficacité d'ETI chez des patients sans copie de la mutation F508del a été rapportée dans deux «case reports» et dans une petite série rétrospective de 8 patients (21). Utilisant l'approche agrégée d'essais individuels, l'étude prospective de Burgel et coll. va beaucoup plus loin (9). La Figure 3 récapitule les résultats de cette étude en excluant i) les patients sous modulateurs avant l'essai thérapeutique, ii) les patients porteurs en trans de deux mutations de classe I. Les trois quarts des 23 patients ne portant ni copie de la mutation F508del, ni variant de la liste de la FDA, apparaissent répondre cliniquement à ETI. L'étude ouvre la porte à des essais thérapeutiques de taille 1, type 2, qui seront tentés dans les pays médicalisés et devraient, en Belgique, être rapidement et parfois vitalement contributifs pour plusieurs dizaines de patients.

ETI : QUELS CRITÈRES POUR DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES INDIVIDUELS DE TYPE 2 ?

L'impact sur le VEMS, sur le test à la sueur et la toux s'impose d'emblée. La Figure 3 examine les critères d'essais concluants retenus par Burgel et coll. (9), les confronte aux données les plus précises de la littérature (4,13-16,18) et explore d'autres seuils pour le VEMS et le taux de chlorure dans la sueur. L'exigeante combinaison d'une augmentation du VEMS d'au moins 10 % et d'une réduction du taux de chlorure dans la sueur d'au moins 20 mmol/L apparaît particulièrement discriminante. D'autres paramètres pourraient être pris en considération, dans le cadre d'un score composite, comme la prise de poids, un suivi spirométrique quotidien à domicile, peut-être même celui de paramètres sanguins inflammatoires de base. Chez les patients dont le VEMS est au départ normal, la mesure du LCI (pour Lung Clearance Index) qui est un paramètre de fonction respiratoire plus sensible à l'atteinte pulmonaire précoce, serait contributive, mais l'implémentation qualitative de sa mesure dans le cadre d'un protocole national n'est pas réaliste. Globalement, il existe une corrélation significative entre la diminution du taux de chlorure dans la sueur et l'amélioration du VEMS sous MHE (Modulateur Hautement

Figure 3. Critères d'essais concluants retenus par Burgel et coll. (9) et données de la littérature

Référence	(4)	(12,13)	(8)	(8)	(14)	(15)	(8)	(17)	(4)
Génotype CFTR	F508del /FM	≥ 1 F508del	Absence de F508del	Absence de F508del	F508del /FM	F508del /FM	CI I / CI I	≥ 1 G551D	F508del /FM
n	200	232	16 postulés R (FDA+)	17 autres R (FDA-)/23 (74 %)	54	45	36	78	203
↑ Poids			100 %	100 %			36 %		
↓ Toux			50 %	82 %			31 %		
↑ VEMS ≥ 10 %	66	69 %	56 %	71 %	64 %	63 %	8 %	1,3 %	4 %
↓ [Cl] sudoral ≥ 20 mmol/L	92 %		94 %	53 %			6 %		0 %
Δ VEMS < 0	4 %	1,7 %						50 %	59 %
↑ VEMS ≥ 5 %	81 %	91 %			90 %	85 %		13 %	15 %
↓ [Cl] sudoral ≥ 50 mmol/L	34 %		33 %	6 %			0 %		0 %
↑ VEMS ≥ 10 % & ↓ [Cl] sudoral ≥ 20 mmol/L			56 %	50 %			0 %		

La partie gauche du tableau (en vert) précise la fréquence à laquelle sont rencontrés les critères de Burgel et coll. (9) dans 5 études de patients traités par ETI. La partie droite précise celle à laquelle les critères sont rencontrés chez des patients ne pouvant pas répondre à ETI (patients sous placebo ou patients porteurs de 2 mutations de classe I). FM : mutation à fonction minimale, hors F508del; R : répondeurs; VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde; [Cl] : taux de chlorure

efficace), mais cette relation n'est pas étroite et ne permet aucune prédiction à un niveau individuel (22). Chez les patients actuellement non éligibles à ETI, des données récentes suggèrent qu'un découplage des deux effets puisse être particulièrement présent chez les patients porteurs de la mutation N1303K, l'une des trois mutations du gène CFTR les plus fréquentes en Belgique.

ETI : LIMITATIONS ET OBSTACLES À L'APPROCHE DES ESSAIS THÉRAPEUTIQUES INDIVIDUELS DE TYPE 2

Ces essais n'identifieront qu'une partie des «répondeurs» (50-66 % ?), ce qui signifie qu'un essai non concluant ne peut déboucher sur une non-éligibilité définitive à ETI et que l'évaluation individuelle de ces patients restera tributaire de l'utilisation de biomarqueurs sophistiqués.

Trois obstacles sont par ailleurs anticipables, obstacles qu'ont pu contourner rapidement nos voisins français :

- s'accorder sur un protocole d'évaluation commun,
- financer 28 jours de traitement par ETI chez chaque patient testé,
- obtenir la garantie du système de santé d'autoriser le remboursement de la médication

hors critères européens actuels en cas d'essai concluant.

CONCLUSION

Chez les patients atteints de mucoviscidose qui ne sont actuellement pas éligibles à ETI, plusieurs caractéristiques de cette trithérapie rendent possibles de brefs essais thérapeutiques individuels simplifiés mais rigoureux, qui ont valeur de médecine basée sur les preuves.

Plusieurs dizaines de patients belges supplémentaires pourraient alors bénéficier d'un accès à ce traitement révolutionnaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature* 2015;**520**:609-11.
2. Diezi L, Buclin T. N-of-1 trials ou essais thérapeutiques individuels : un test probant pour diagnostiquer l'efficacité thérapeutique. *Rev Med Suisse* 2019;**15**:2058-61.
3. Selker HP, Cohen T, D'Agostino RB, et al. A useful and sustainable role for N-of-1 trials in the healthcare ecosystem. *Clin Pharmacol Ther* 2022;**112**:224-32.
4. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, et al. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. *N Engl J Med* 2019;**381**:1809-19.

5. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, et al. Clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;**205**:529-39.
6. Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, et al. Tezacaftor-ivacaftor: a life-changing triple combination of CFTR modulator drugs for cystic fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023;**16**:410.
7. Tümmler B. Post-approval studies with the CFTR modulators elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor. *Front Pharmacol* 2023;**14**:1158207.
8. Lebecque P, Bauraind O, Thimmesch M. Mucoviscidose : un regard sur la situation en Belgique en 2022. *Rev Med Liege* 2022;**77**:532-37
9. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Durieu I, et al. The French Compassionate Program of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. *Eur Respir J* 2023;2202437. doi: 10.1183/13993003.02437-2022.
10. Blackston JW, Chapple AG, McGree JM, et al. Comparison of aggregated n-of-1 trials with parallel and crossover randomized controlled trials using simulation studies. *Healthcare (Basel)* 2019;**7**:137.
11. Magaret AS, Mayer-Hamblett N, VanDevanter D. Expanding access to CFTR modulators for rare mutations: the utility of n-of-1 trials. *J Cyst Fibros* 2020;**19**:1-2.
12. Dumas MP, Xia S, Bear CE, Ratjen F. Perspectives on the translation of in-vitro studies to precision medicine in cystic fibrosis. *EBioMedicine* 2021;**73**:103660.
13. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, et al. Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;**204**:64-73.
14. Burgel PR, Da Silva J, Paillasseur JL, et al. Optimism with caution: elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with advanced pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;**204**:372-4.
15. Graeber SY, Vitzthum C, Pallenberg ST, et al. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on CFTR function in patients with cystic fibrosis and one or two F508del alleles. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;**205**:540-9.
16. Graeber SY, Renz DM, Stahl M, et al. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on lung clearance index and magnetic resonance imaging in patients with cystic fibrosis and one or two F508del alleles. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;**206**:311-20.
17. Castellani C. When triple therapy is not working: a reverse iceberg perspective. *J Cyst Fibros* 2023;**22**:367-9.
18. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;**365**:1663-72.
19. Lebecque P, Thimmesch M. Modulateurs et pronostic de la mucoviscidose en Europe : chronique d'un dilemme annoncé. *Rev Med Liege* 2021;**76**:202-7.
20. McGarry ME, Gibb ER, Laguna TA, et al. How many billions is enough? Prioritizing profits over patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2023;**58**:1595-7.
21. Livnat G, Dagan A, Heching M, et al. Treatment effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with CF carrying non-F508del mutations. *J Cyst Fibros* 2023;**22**:450-5..
22. Fidler MC, Beusmans J, Panorchan P, Van Goor F. Correlation of sweat chloride and percent predicted FEV1 in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. *J Cyst Fibros* 2017;**16**:41-4.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Lebecque P, Service de Pédiatrie, CHC MontLégia, Liège, Belgique.
Email : Patrick.lebecque@chc.be