

Essai Vertex VX-661-113

Phase : Phase III

Traitement : Cette étude à deux volets portait sur l'association de deux modulateurs (le tézacaftor et l'ivacaftor) et avait comme objectif principal d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité de cette association.

Population : Enfants atteints de FK dont le génotype incluait soit deux copies de la mutation Phe508del ou une copie de la Phe508del et une mutation à fonction résiduelle qui répond à l'ivacaftor.

Âge : 6 à 11 ans

Durée : 24 semaines

Résultats :

Le volet A a permis d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité de l'association tézacaftor-ivacaftor pendant 14 jours chez 13 enfants et de mesurer la concentration des médicaments dans le sang. Les données ont servi à déterminer les schémas posologiques de l'association tézacaftor-ivacaftor à l'étude dans le volet B. Dans le volet B, les enfants pesant moins de 40 kg au départ ont reçu du tézacaftor à 50 mg 1 f.p.j. et de l'ivacaftor à 75 mg toutes les 12 h; ceux pesant au moins 40 kg au départ ont reçu du tézacaftor à 100 mg 1 f.p.j. et de l'ivacaftor à 150 mg toutes les 12 h pendant 24 semaines.

Soixante-dix enfants ont pris part au volet B. Quatre-vingt-sept pour cent des enfants inscrits à l'étude avaient deux copies de la phe508del. Les concentrations plasmatiques de l'association tézacaftor-ivacaftor après 4, 8 et 16 semaines se situaient dans la même plage de valeurs cibles que pour les enfants de plus de 12 ans. Soixante-cinq des 70 enfants du volet B ont présenté au moins une manifestation indésirable au cours de l'étude. La plupart de ces manifestations étaient liées à la FK et ont été notamment la toux; l'exacerbation de la maladie pulmonaire; la fièvre; la congestion nasale et la douleur abdominale. Aucune manifestation indésirable n'a menacé le pronostic vital. Une légère augmentation des enzymes hépatiques s'est manifestée chez 10 % des enfants, sans toutefois entraîner d'abandon de l'étude. Aucune tendance significative sur le plan clinique n'a été observée quant aux signes vitaux, aux tracés d'ECG, aux autres marqueurs sanguins, à l'analyse d'urine, à l'oxymétrie pulsée, à l'examen physique ou à l'examen ophtalmologique.

Les résultats d'efficacité tirés du volet B ont montré que le traitement par l'association tézacaftor-ivacaftor a diminué (donc amélioré) les concentrations de sel dans la sueur de 14,5 mmol/L, en moyenne, indiquant une meilleure fonction de la CFTR. Le traitement par l'association tézacaftor-ivacaftor a aussi entraîné une variation de 0,9 point de pourcentage du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) utilisé pour mesurer la fonction pulmonaire. La variation moyenne du score du domaine de la fonction respiratoire au questionnaire révisé sur la fibrose kystique (CFQ-R), version pour enfants, a été de 3,4 (une variation de 4 points est significative). Au départ, les paramètres moyens liés à la croissance (poids, taille, IMC) se rapprochaient des valeurs normales en fonction de l'âge, et une croissance normale en fonction de l'âge a été maintenue tout au long de l'étude.

L'association tézacaftor-ivacaftor était généralement sans danger et bien tolérée, et a permis d'améliorer la fonction de la CFTR chez des enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de FK et porteurs de deux copies de la Phe508del ou d'une copie de la Phe508del et d'une mutation à fonction résiduelle, ce qui vient appuyer le recours à ce traitement chez ce groupe d'âge.