



# Mucoviscidose : modulateurs dès la naissance ?

*Cystic fibrosis: modulators from birth?*

VAN SCHANDEVYL G. et HANSENS L.

Clinique de Pneumologie, Allergologie et Mucoviscidose, H.U.B - Hôpital universitaire des Enfants Reine Fabiola, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

**Introduction :** la thérapie protéique a révolutionné la prise en charge de la mucoviscidose. Cet article traite les indications actuelles des modulateurs et leurs élargissements potentiels chez l'enfant, ainsi que leur remboursement.

**Méthodes :** les différentes bases de données au niveau des affaires réglementaires et remboursement ont été consultées.

**Résultats :** le potentiateur ivacaftor (Kalydeco®) est indiqué, mais pas encore remboursé, en monothérapie, dans le traitement des nourrissons âgés d'au moins 1 mois. Kaftrio® est composé de deux correcteurs, l'alexacaftor et le tezacaftor, et un potentiateur, l'ivacaftor. Cette trithérapie est indiquée, et récemment remboursée, dans le traitement des enfants âgés de 2 à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation *F508del*. En Europe, l'élargissement des indications de la trithérapie pour des mutations rares est en cours d'évaluation. En Belgique, les critères d'accès à la trithérapie aux patients non porteurs d'une mutation *F508del* restent à établir.

**Discussion :** la trithérapie est généralement bien tolérée et permet d'augmenter l'espérance et la qualité de vie des patients. Nous ne disposons pas d'études à long terme sur les effets des modulateurs ni sur leurs effets indésirables. La possibilité de traitement *in utero* du fœtus atteint de mucoviscidose pose un problème médico-légal, éthique et économique. Entretemps, une nouvelle version de trithérapie est en cours d'évaluation par la FDA. Environ 15 % des patients atteints de mucoviscidose ont un profil génétique ne répondant pas aux modulateurs. Des recherches suivant d'autres pistes, telles que les thérapies géniques et les thérapies de transcrit, sont toujours en cours.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 59-62

Doi : 10.30637/2025.24-092

**Mots-clés :** mucoviscidose, pédiatrie, CFTR, modulateurs, mutations

## ABSTRACT

**Introduction:** Protein therapy has revolutionized the management of cystic fibrosis. This article discusses the current indications of modulators and their potential extensions in children, as well as their reimbursement.

**Methods:** Regulatory and reimbursement databases were consulted.

**Results:** The potentiator ivacaftor (Kalydeco®) is indicated, but not yet reimbursed in Belgium, as monotherapy, for the treatment of infants aged at least 1 month. Kaftrio® associates two correctors, elexacaftor and tezacaftor, and a potentiator, ivacaftor. This triple therapy is indicated, and recently reimbursed in our country, for the treatment of children aged 2 to less than 6 years with at least one *F508del* mutation. In Europe, the extension of the indications of triple therapy for rare mutations is currently being evaluated. In Belgium, the criteria for access to triple therapy for patients who do not carry an *F508del* mutation remain to be established.

**Discussion:** Triple therapy is generally well tolerated and increases patients' life expectancy and quality of life. We do not have long-term studies on the effects of modulators or their adverse effects. The possibility of *in utero* treatment of the foetus with cystic fibrosis poses medico-legal, ethical and economic problems. A new version of triple therapy is currently being evaluated by the FDA. Approximately 15% of patients with cystic fibrosis have a genetic profile that does not respond to modulators. Other research approaches, such as gene therapies and transcript therapies, are still ongoing.

Rev Med Brux 2025 ; 46: 59-62

Doi : 10.30637/2025.24-092

**Keywords :** cystic fibrosis, pediatric, CFTR, modulators, mutations

## INTRODUCTION

La mucoviscidose est une maladie génétique, autosomique récessive, induite par des mutations (variants) du gène *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* (*CFTR*).

En Belgique, la maladie affecte un nouveau-né sur 2.850. En 2021, les données de 1.379 personnes atteintes de mucoviscidose étaient incluses dans le registre belge de la mucoviscidose, dont 34 % d'enfants. A ce jour, plus de 2.000 variants du gène *CFTR* ont déjà été identifiés, mais tous ne sont pas pathogènes. La *F508del* est la mutation pathogène la plus fréquente (en Belgique : 45 % homozygotes et 40 % hétérozygotes)<sup>1</sup>. Le gène *CFTR* code la protéine du même nom. Cette protéine est un canal anionique, dans les cellules épithéliales, réglant le transport transmembranaire de chlorure (Cl<sup>-</sup>) et de bicarbonate (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>). L'absence ou la dysfonction du canal conduit à une déshydratation de la surface épithéliale, un mucus trop visqueux et une clairance mucociliaire réduite. De nombreux organes peuvent être impliqués : les poumons, le pancréas, les intestins, le foie, la vésicule biliaire, les organes génitaux, les glandes sudorales. La mucoviscidose est une maladie chronique et progressive. L'atteinte pulmonaire qui conditionne le pronostic est caractérisée par un cycle vicieux d'obstruction, d'infection et d'inflammation, menant à des bronchectasies et une insuffisance respiratoire<sup>2-3</sup>.

Les variants pathogènes du gène *CFTR* sont classés en six catégories (tableau 1)<sup>1,3</sup>.

Certaines mutations *CFTR*, telle que *F508del*, présentent des caractéristiques supplémentaires d'une autre classe de mutation et, pour de nombreuses mutations, l'appartenance à une classe n'est pas encore déterminée<sup>1</sup>.

Les modulateurs (nommés *-caftor*) de la protéine *CFTR* ciblent les mutations de classe II à VI. Cette thérapie protéique a révolutionné la prise en charge de la mucoviscidose. Les indications des modulateurs *CFTR* s'élargissent.

Cet article traite les indications actuelles et les élargissements potentiels des indications du Kalydeco® (ivacaftor) et du Kaftrio® (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, ETI) chez l'enfant, ainsi que leur remboursement en Belgique.

## MÉTHODES

Les différentes bases de données des affaires réglementaires et remboursement ont été consultées : *European Medicines Agency* (EMA), Agence fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), Institut national d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI), *United States Food and Drug Administration* (US FDA), Haute Autorité de Santé (HAS) (France), Agence nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) (France).

## RÉSULTATS

### Kalydeco® (ivacaftor)

L'ivacaftor, le premier modulateur mis sur le marché, est un potentiateur. Il augmente l'ouverture du canal *CFTR*<sup>3,4</sup>. En monothérapie (46 patients en 2021 en Belgique<sup>1</sup>), l'ivacaftor est remboursé chez les personnes atteintes de mucoviscidose, âgées de 4 mois ou plus, qui présentent une des neuf mutations de classe III<sup>5</sup>. Ce traitement augmente le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) de 10 % et réduit la concentration du Cl<sup>-</sup> sudoral de 50 mmol/L<sup>4</sup>.

TABLEAU 1

Classification des mutations pathogènes du gène *CFTR*.

Classe	Défaut	Phénotype	Exemples de mutations en Belgique <sup>1</sup> (fréquence décroissante)
I	Synthèse de la protéine (absence)	sévère	<i>Premature termination / stop / nonsense codons</i> <i>G542X, R553X, W1282X, R1162X</i>
II	Repliement et dégradation précoce de la protéine	sévère	<i>F508del, N1303K, I507del, G85E</i>
III	Ouverture du canal ( <i>gating</i> )	sévère	<i>S1251N, G178R, G551D</i>
IV	Conductance réduite du canal	moins grave	<i>R117H, D1152H, R117C, R334W</i>
V	Production réduite du canal	moins grave	<i>A455E, 2789+5G-&gt;A, 3849+10kbC-&gt;T</i>
VI	Stabilité : demi-vie réduite du canal ( <i>increased turnover</i> )	moins grave	(Pas présent dans le registre belge : <i>Q1411X, Q1412X</i> )

Kalydeco® est indiqué, mais pas encore remboursé, en monothérapie dans le traitement des nourrissons âgés d'au moins 1 mois, pesant minimum 3 kg, atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* ou d'une des neuf mutations de classe III<sup>6</sup>. Aux Etats-Unis, la liste des mutations reprises dans les indications est plus large et se base sur des données cliniques et/ou *in vitro*<sup>7</sup>.

### **Kafrio® (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, ETI) (nom aux Etats-Unis : Trikafta®)**

Kafrio® est composé de deux correcteurs, l'elexacaftor et le tezacaftor, et un potentiateur, l'ivacaftor. Les correcteurs facilitent la maturation et le trafic intracellulaire de la protéine *CFTR* (principale caractéristique des mutations de classe II) et permettent ainsi à la protéine d'atteindre la membrane cellulaire<sup>3</sup>. Le potentiateur améliore la fonction de la protéine défectueuse.

La trithérapie ETI est remboursée chez les personnes atteintes de mucoviscidose, âgées de 6 ans ou plus, avec au moins une mutation *F508del*<sup>5</sup>. Vu la prévalence de la mutation *F508del*, environ 85 % des personnes atteintes de mucoviscidose sont éligibles au Kafrio®.

Chez des patients âgés de 2 à 5 ans avec au moins une mutation *F508del*, ETI est bien toléré et réduit la concentration du Cl<sup>-</sup> sudoral de 58 mmol/L et le LCI<sub>2.5</sub> (*lung clearance index*<sub>2.5</sub>) de -0.83 U<sup>8</sup>. Kafrio® est donc indiqué, et remboursé à partir de février 2025, dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose de cette tranche d'âge et porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*<sup>9</sup>.

Aux Etats-Unis, la liste des mutations reprises dans les indications est très large et se base sur des données cliniques et/ou *in vitro*. La US FDA a ajouté aux indications, 177 variants rares, non testés en essai clinique<sup>10</sup>. En Europe, l'élargissement des indications est en cours d'évaluation par l'EMA.

En France, il existe un cadre de prescription compassionnelle (CPC) et un accès précoce (AP) qui permet aux patients non porteurs d'une mutation *F508del* de bénéficier du traitement ETI. En Belgique, les critères d'accès à la trithérapie aux patients non porteurs d'une mutation *F508del* restent à établir.

## **DISCUSSION**

La triple association ETI est généralement bien tolérée et permet d'augmenter l'espérance et la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose.

Les effets indésirables les plus fréquents présentés par les patients âgés de 12 ans et plus ayant reçu la trithérapie étaient : céphalées, diarrhée, infection des voies respiratoires supérieures et augmentation des transaminases justifiant une surveillance. Des rashes cutanés parfois graves ont été rapportés chez 1,5 % des patients. Des cas de dépression (fréquence indéterminée) ont été rapportés<sup>9</sup>.

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'ETI chez la femme enceinte et, par mesure de précaution, il est préférable d'éviter son utilisation pendant la grossesse<sup>9</sup>.

Cependant, il appartient au médecin traitant d'évaluer la balance bénéfique/risque pour la future mère atteinte de mucoviscidose.

Dans le cas de diagnostic anténatal de mucoviscidose chez le fœtus, la possibilité de traitement *in utero* du fœtus pose un problème médico-légal, éthique et économique. Un article de revue récent traite ce nouveau concept de modulateurs *CFTR in utero* : conservation de la fonction pancréatique, prévention de l'infertilité masculine, traitement de l'iléus méconial visualisé sous échographie...<sup>11</sup>

De plus, nous ne disposons pas d'études à long terme sur les effets des modulateurs ni sur leurs effets indésirables.

## **CONCLUSION**

Entretemps, une nouvelle version de trithérapie (*vanza triple* : vanzacaftor-tezacaftor-deutivacaftor) est en cours d'évaluation par la US FDA. *Vanza triple* aurait une tolérance et une efficacité améliorée. En plus, avec une seule prise journalière, l'adhérence à ce traitement pourrait augmenter.

Environ 15 % des patients atteints de mucoviscidose ont un profil génétique (mutation de classe I correspondant à l'absence de production de la protéine *CFTR*) ne répondant pas aux modulateurs. Pour ces patients, il importe de poursuivre des recherches suivant d'autres pistes, telles que les thérapies géniques et les thérapies de transcrit.

**Conflits d'intérêt : néant**



**SCANNEZ ce QR-Code pour  
répondre aux questions et  
obteniro,5 point d'accréditation**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Wanyama S, Daneau G, Dupont L, Van Hoorenbeeck K. Annual Report Belgian Cystic Fibrosis Registry BCFR 2021. DOI: 10.25608/vx5t-ko83.
2. Hanssens L, Duchateau J, Casimir G. CFTR Protein: Not Just a Chloride Channel? *Cells*. 2021;10(11):2844.
3. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1693-707.
4. Ramsey B, Davies J, McElvaney G, Tullis E, Bell S, Dřevínek P *et al*. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663-72.
5. Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité. (Consulté le 20/11/2024). (Internet). <https://www.inami.fgov.be/fr>
6. European Medicines Agency (EMA), Kalydeco® (ivacaftor). Résumé des caractéristiques du produit (RCP). (Consulté le 20/11/2024). (Internet). [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_fr.pdf)
7. Kalydeco (ivacaftor).USA. Summary of Product Characteristics (SPC). (Consulté le 20/11/2024). (Internet). [https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_ivacaftor.pdf](https://pi.vrtx.com/files/uspi_ivacaftor.pdf)
8. Goralski J, Hoppe J, Mall M, McColley S, McKone E, Ramsey B *et al*. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2–5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(1):59-67.
9. European Medicines Agency (EMA), Kaftrio® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor). Résumé des caractéristiques du produit (RCP). (Consulté le 20/11/2024). (Internet). [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_fr.pdf)
10. Trikafta® (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor). USA. Summary of Product Characteristics (SPC). (Consulté le 20/11/2024). (Internet). [https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_elexacaftor\\_tezacaftor\\_ivacaftor.pdf](https://pi.vrtx.com/files/uspi_elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf)
11. Padmakumar N, Khan HS. A foetus with cystic fibrosis - To treat or not to treat? *Respir Med Res*. 2023;83:101006.

*Travail reçu le 27 novembre 2024 ; accepté dans sa version définitive le 28 novembre 2024.*

**AUTEUR CORRESPONDANT :**

**G. VAN SCHANDEVYL  
HUDERF**

Clinique de Pneumologie, Allergologie et Mucoviscidose  
Avenue J.J. Crocq, 15 - 1020 Bruxelles  
E-mail : [guy.vanschandevyl@hubruxelles.be](mailto:guy.vanschandevyl@hubruxelles.be)