



**18^{èmes} Journées
Scientifiques de la
Mucoviscidose
Paris, 20-21 Mars 2025**



**Perspectives
thérapeutiques
pour les patients
non éligibles à
kaftrio[®]**

Isabelle Fajac

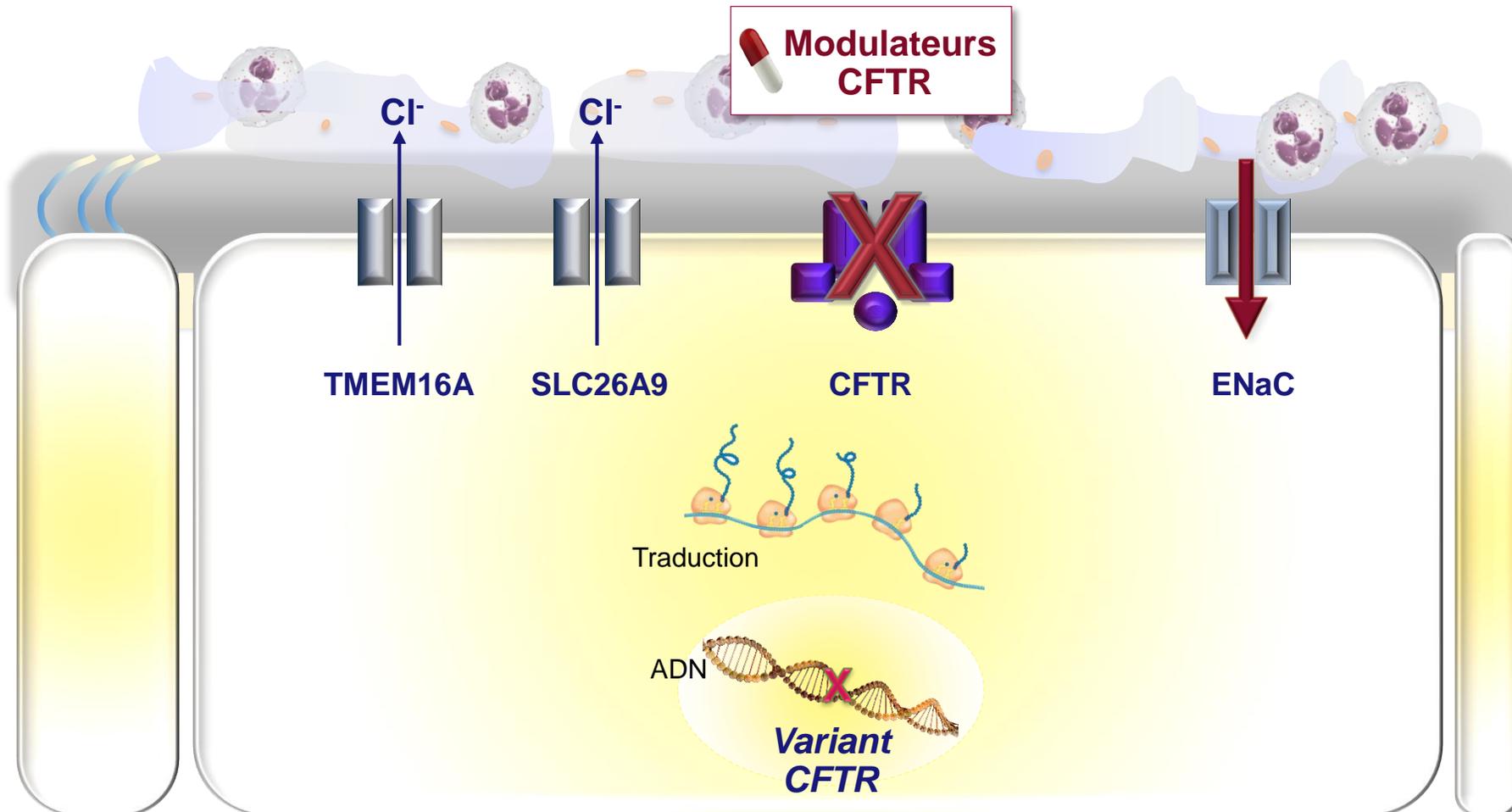
Liens d'intérêt

J'ai actuellement, ou j'ai eu au cours des trois dernières années, une affiliation ou des intérêts financiers, ou des intérêts de tout ordre avec les sociétés commerciales suivantes en lien avec la santé.

- Personnels AbbVie, Boehringer Ingelheim, Genvade Therapeutics, Kither Biotech, Vertex Pharmaceuticals
- Institutionnels : AbbVie, Bayer, Boehringer Ingelheim, GSK, Insmmed, Sanofi, Vertex Pharmaceuticals, Zambon



Voies thérapeutiques pour la mucoviscidose

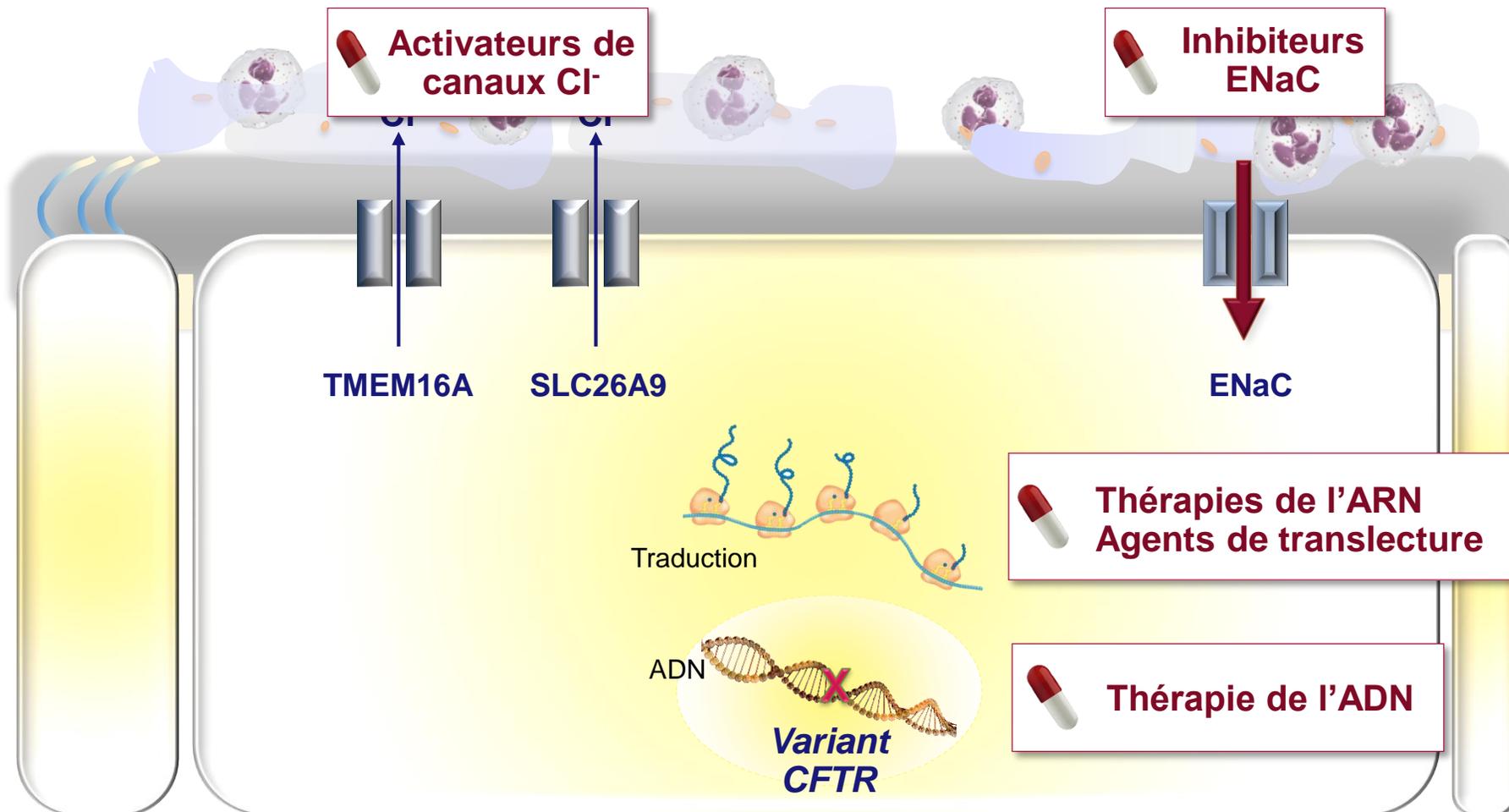


ENaC: epithelial sodium channel

Fajac & Wainwright, Q Med Rev 2017,46:e85-e86



Voies thérapeutiques pour la mucoviscidose



ENaC: epithelial sodium channel

Fajac & Wainwright, Q Med Rev 2017,46:e85-e86

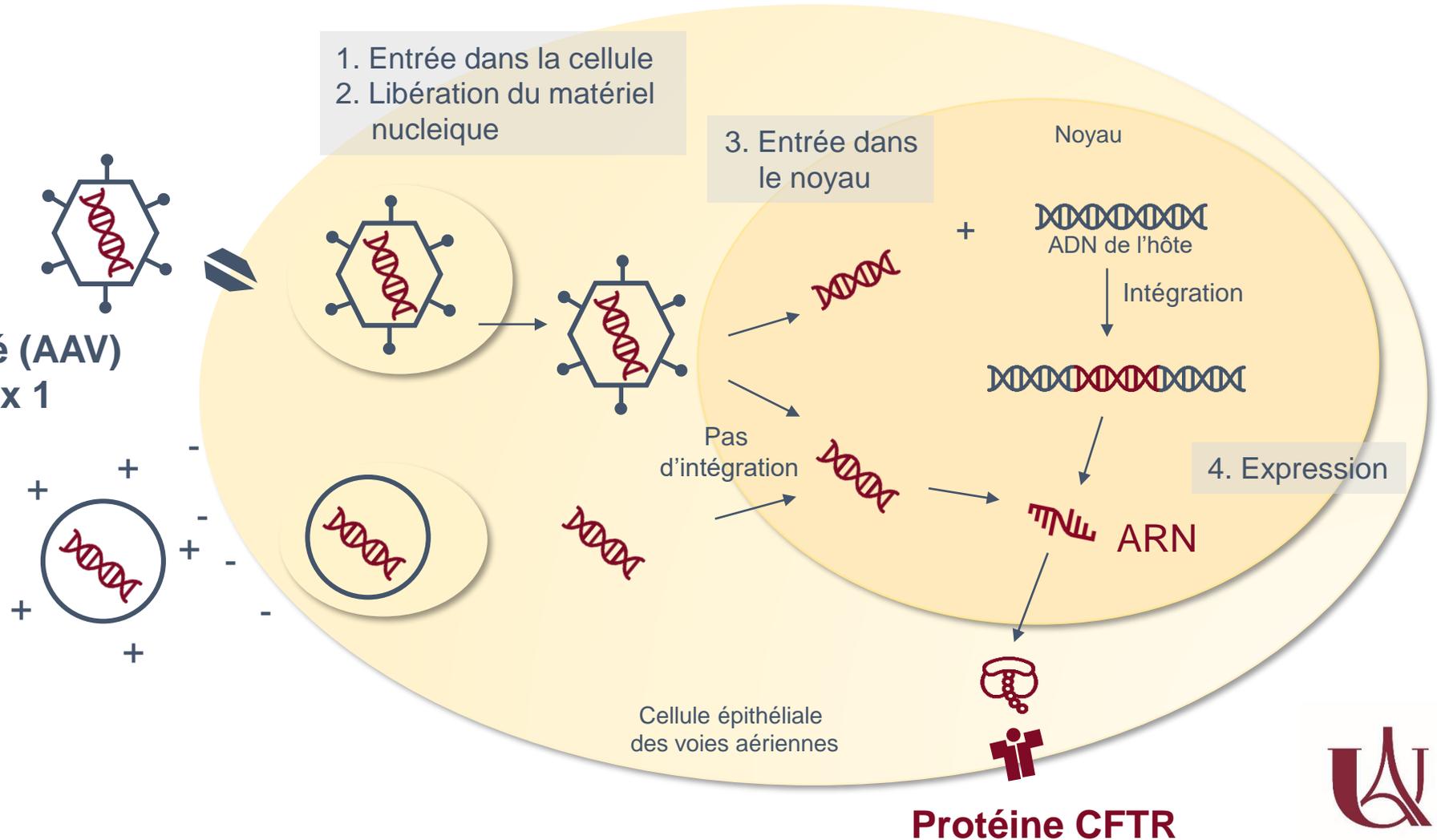


Thérapies de l'ADN

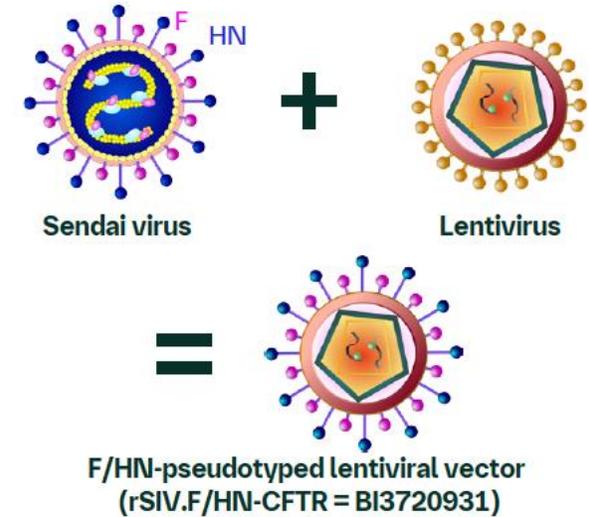
Vecteur viral/ADN

- Lentivirus
- Virus adéno-associé (AAV)
- Virus herpes simplex 1

Vecteur lipidique/ADN



Thérapie de l'ADN: Lentivirus

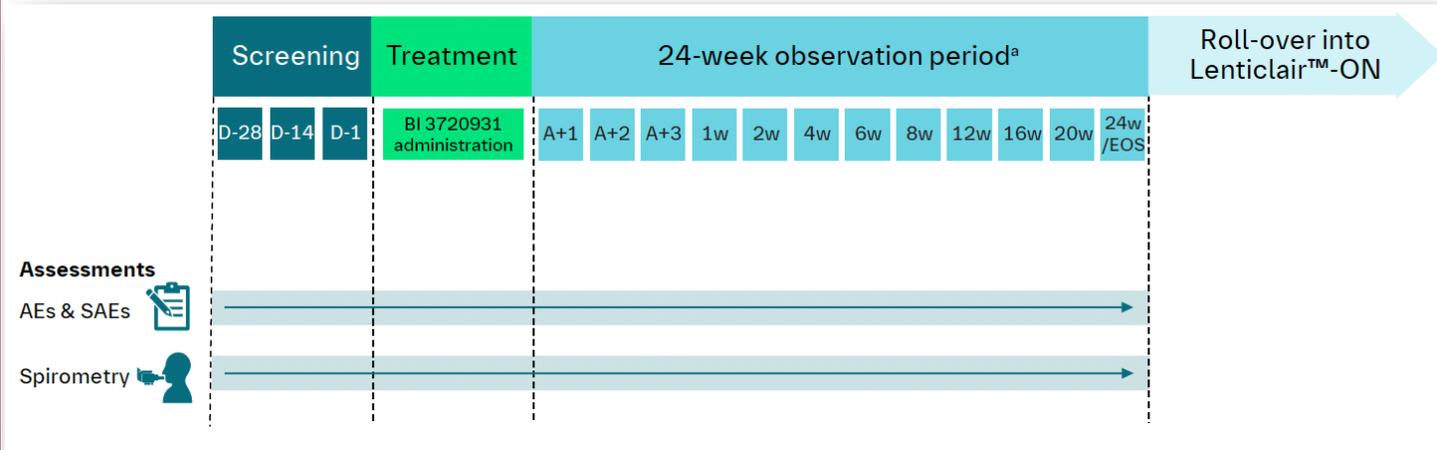


- Vecteur hybride:
 - **Lentivirus**: pas de tropisme pour les cellules des voies aériennes, intégration, expression longue
 - **Virus Sendai**: fort tropisme pour les cellules des voies aériennes, durée de vie brève
- Administration par **voie inhalée**, **intégration** du gène *CFTR* au génome
- Transduction efficace dans les voies aériennes chez la souris pendant 2 ans (*Griesenbach et al, AJRCCM*

2012;186:846–56) et chez le singe (*Griesenbach et al, JCF 2023;22,WS17.06*)



Thérapie de l'ADN: Lentivirus: phase 1 en cours



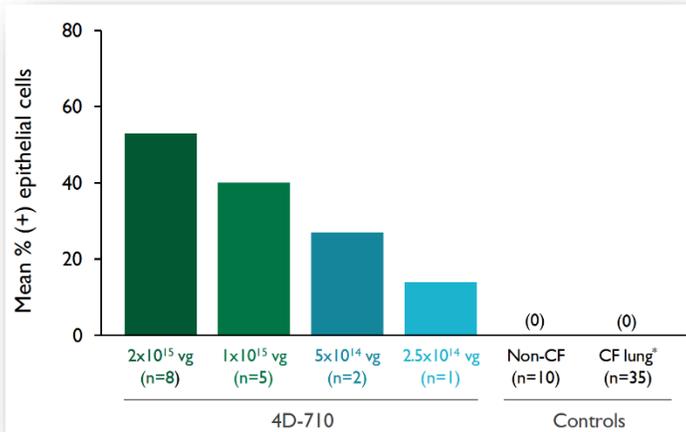
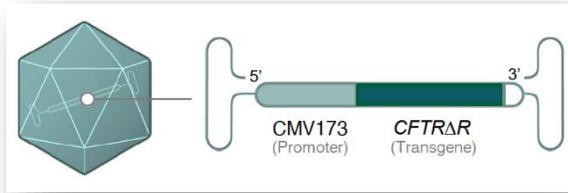
	Phase 1	Phase 2
Trial design	<ul style="list-style-type: none"> Open-label dose-escalation trial 	<ul style="list-style-type: none"> Randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-expansion trial 1:1:1 randomisation ratio to receive one of two doses of BI 3720931 or placebo
Trial subjects	N \geq 9	N=27
Treatment	<ul style="list-style-type: none"> Single low, medium or high dose of nebulised BI 3720931 plus standard of care (SOC) 	<ul style="list-style-type: none"> Single dose of one of two doses of nebulised BI 3720931 or placebo, plus SOC
Observation	24 weeks	24 weeks

	Phase 1	Phase 2
Primary endpoint	<ul style="list-style-type: none"> Occurrence of any drug-related AE up to Week 24 after drug administration 	<ul style="list-style-type: none"> Absolute change from baseline in ppFEV₁ at Week 8 after drug administration
Secondary endpoints	<ul style="list-style-type: none"> Occurrence of treatment response defined as change from baseline \geq5% in ppFEV₁ Absolute change from baseline in ppFEV₁ at Week 24 after drug administration Occurrence of any DLTs up to Week 24 after drug administration 	<ul style="list-style-type: none"> Absolute change from baseline in ppFEV₁ at Week 24 after drug administration Occurrence of any serious AEs up to Week 24 after drug administration Occurrence of any drug-related AEs up to Week 24 after drug administration
Further endpoints	<ul style="list-style-type: none"> Transgene expression (Phase 1 only) Lung function with spirometry, including home spirometry Pulmonary exacerbations Lung clearance index 	<ul style="list-style-type: none"> MRI of the lung, including functional MRI Patient-reported outcomes Immunogenicity Viral shedding

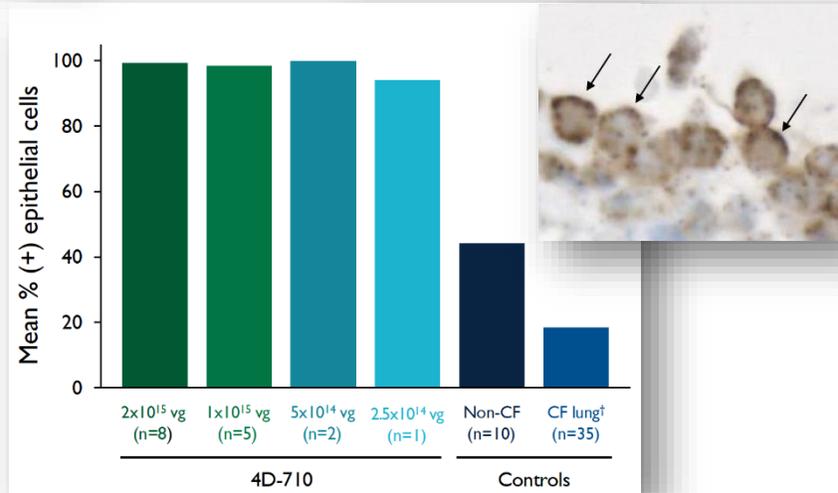


Thérapie de l'ADN: Virus adéno-associé (AAV)

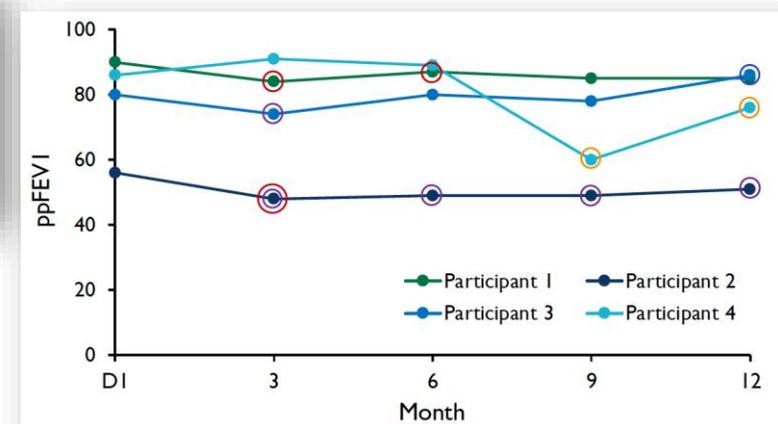
4D-710: essai ouvert 1/2 en cours



ARN CFTR du transgène (HIS)



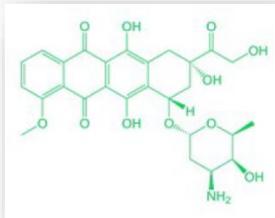
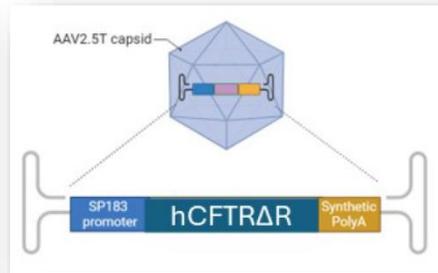
Protéine CFTR (IHC)



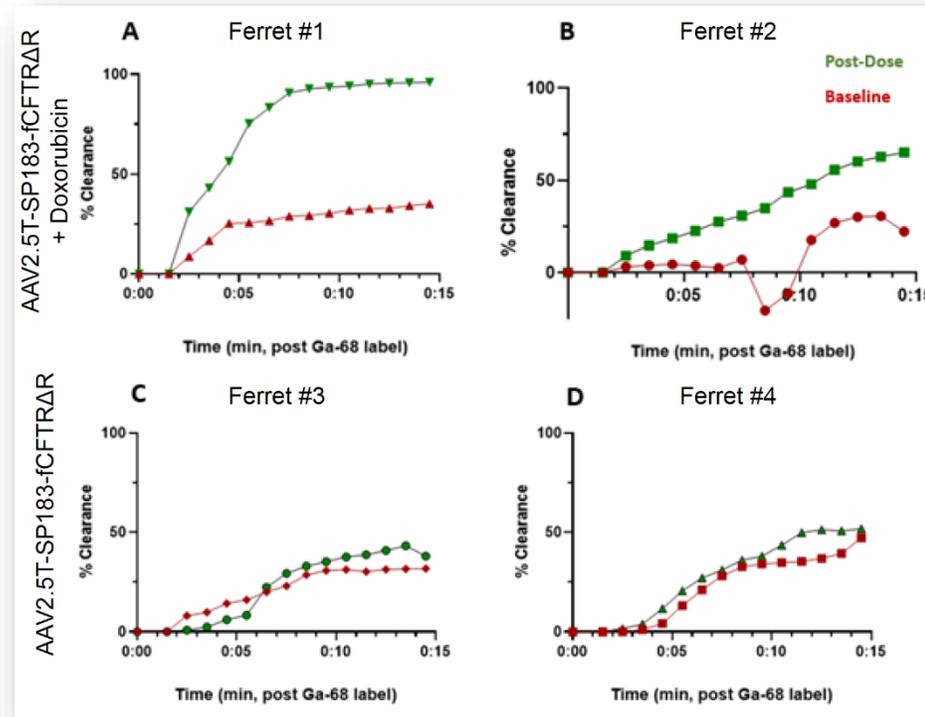
VEMS (%pred)

- Bonne tolérance
- Expression de l'ARN du transgène dans les cellules épithéliales bronchiques
- Expression de la protéine CFTR dans les cellules épithéliales bronchiques
- Pas de modification du VEMS

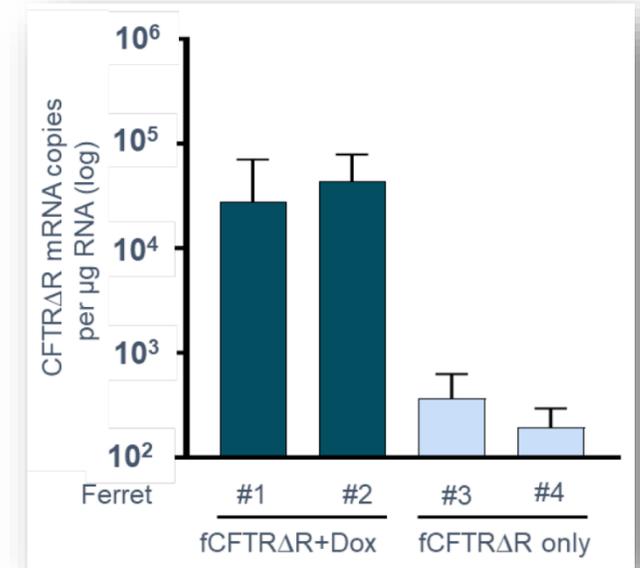
Thérapie de l'ADN: Virus adéno-associé (AAV) SP-101+doxorubicine (SAAVe)



SP-101 et doxorubicine



Clairance mucociliaire du ⁶⁸Ga-MAA inhalé dans un modèle de furet CF après administration intra-trachéale de SP-101 avec ou sans doxorubicine



Expression de l'ARN du transgène

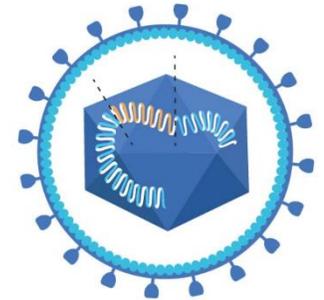
Excoffon et al, NACFC 2024
Hum Gene Ther 2024; 35:695-709

Essai ouvert doses croissantes de phase 1/2 en cours: 1^{er} patient en nov 2024
Sécurité, tolérance, VEMS, biomarqueurs sur biopsies bronchiques



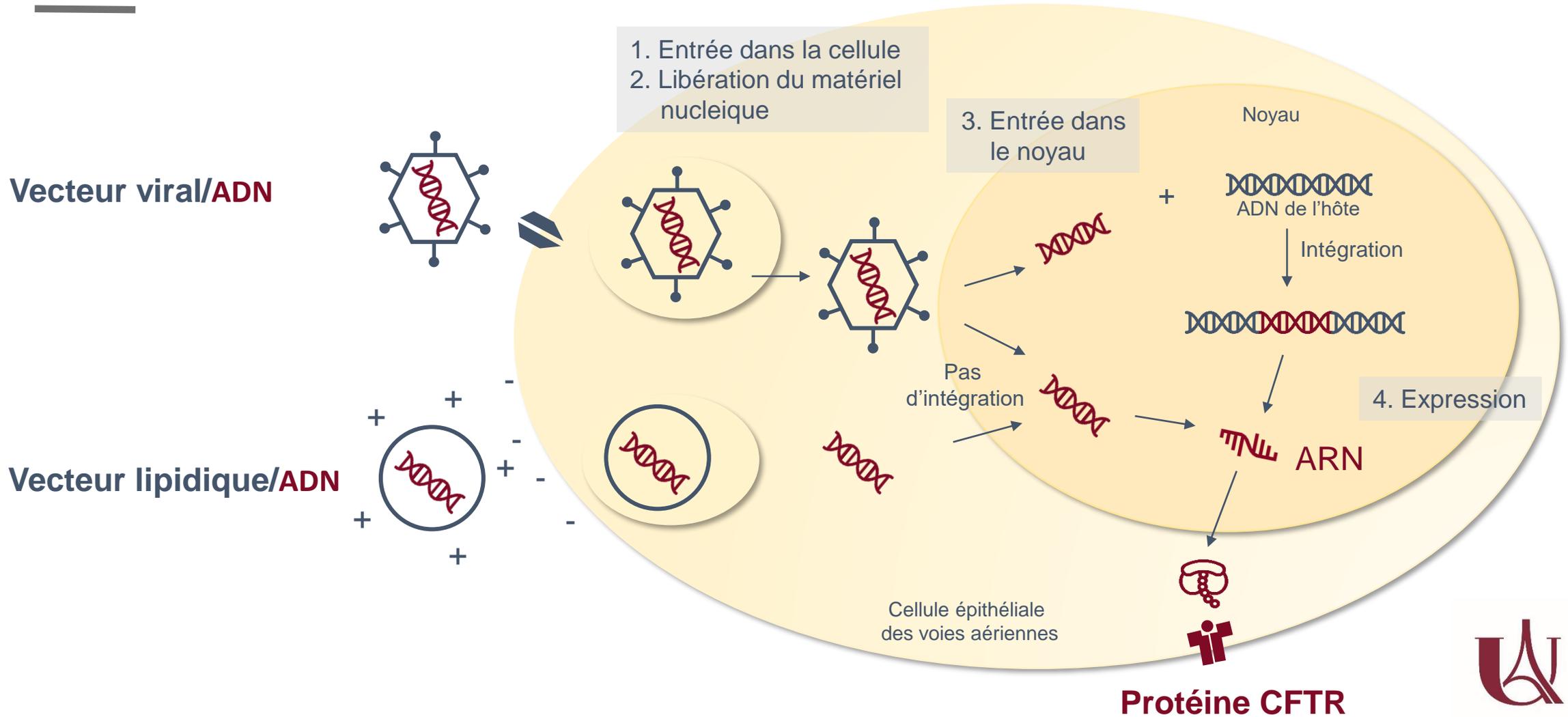
Thérapie de l'ADN: Virus Herpes Simplex type 1 (HSV-1): KB407

CORAL-1

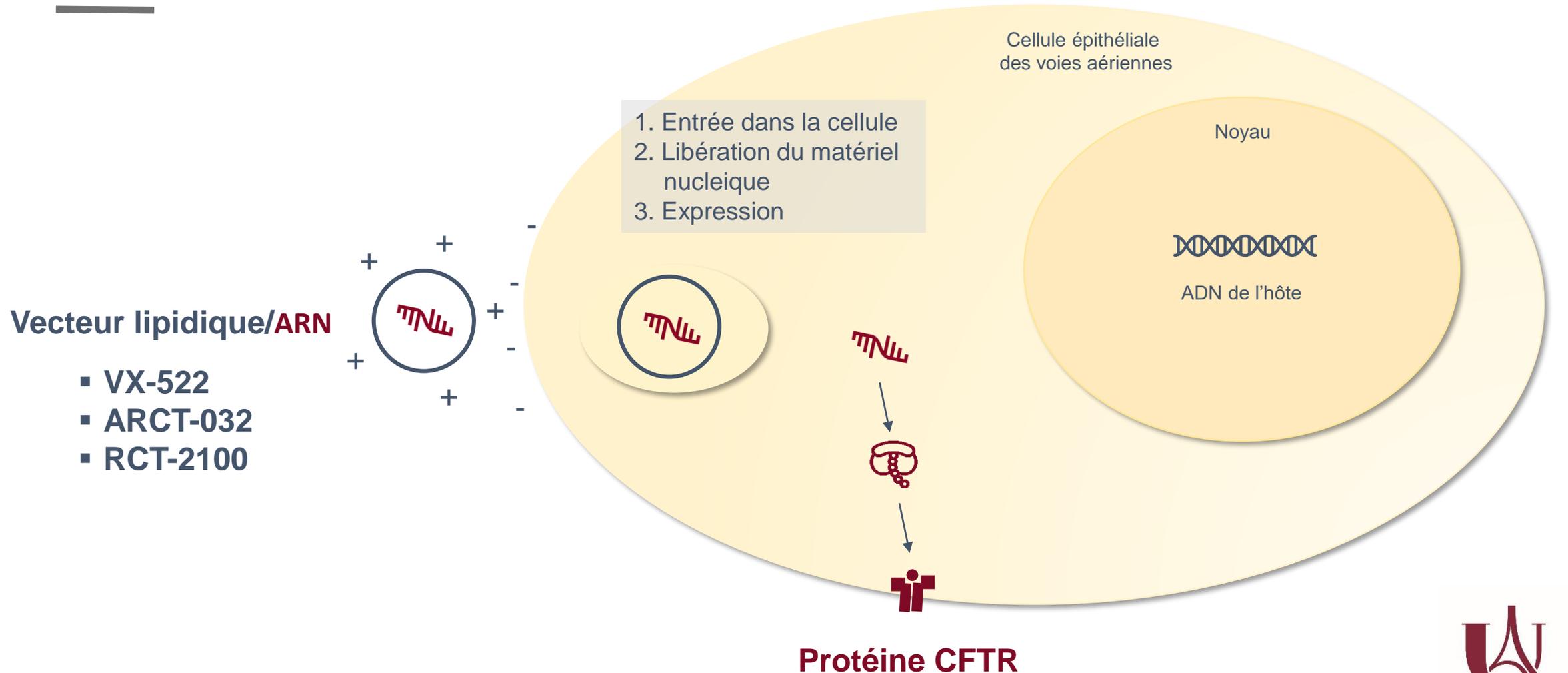


- Etude de phase 1 chez #20 patients CF
 - **Cohorte 1:** 1 nébulisation de 30 min (10^9 PFU KB407), 3 patients ✓
 - **Cohorte 2:** 2 nébulisations sur 2 jours (10^9 PFU KB407), 3 patients ✓
 - **Cohorte 3:** KB-407 ou placebo, 4 nébulisations sur 4 jours : **en cours**
- Sécurité, tolérance, VEMS
- Etude présence du vecteur dans sang, urine, expectoration
- Expression ARN transgène et protéine CFTR sur biopsies bronchiques (1-4 j post nébulisation)

Thérapies de l'ADN



Thérapies de l'ARN



Thérapie de l'ARN: mARN

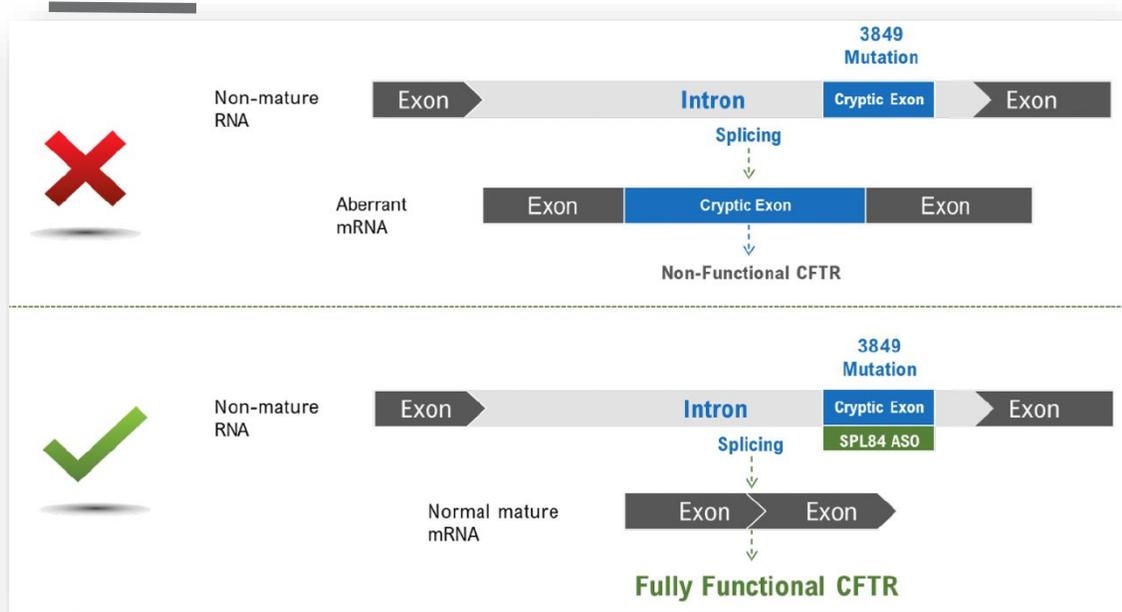
	VX-522	ARCT-032 LUNAR-CF	RCT-2100
Nanoparticule lipidique/ARNm CFTR en nébulisation			
Volontaires sains	Non (?)	Oui: SAD contre placebo, n=8 par dose, suivi J29 ✓	Oui: SAD contre placebo ✓
Patients CF	3 cohortes: essai ouvert	Phase 1b: Administration à J1 et J3, n=6-8, suivi J29 ✓	2 cohortes: essai ouvert
Schéma de l'étude	SAD, suivi 24 sem ✓ MAD, suivi 28 sem IVA et MAD, suivi 28 sem	Phase 2: essai ouvert, administration quotidienne pendant 28 jours, 12 sem	MAD, suivi 4 sem 1^{er} patient en sep 2024 MAD, suivi 12 sem
Critères de jugement	Sécurité, tolérance, VEMS		

SAD: single ascending dose
MAD: multiple ascending dose
IVA: ivacaftor

<https://clinicaltrials.gov/> <https://investors.vrtx.com/news-releases>
Geller et al, ECFS 2024, <https://recodetx.com/>
<https://arcturusrx.com/>



Thérapie de l'ARN: Oligonucléotides anti-sens (ASO) SPL84 pour le variant 3849+10 kb C>T



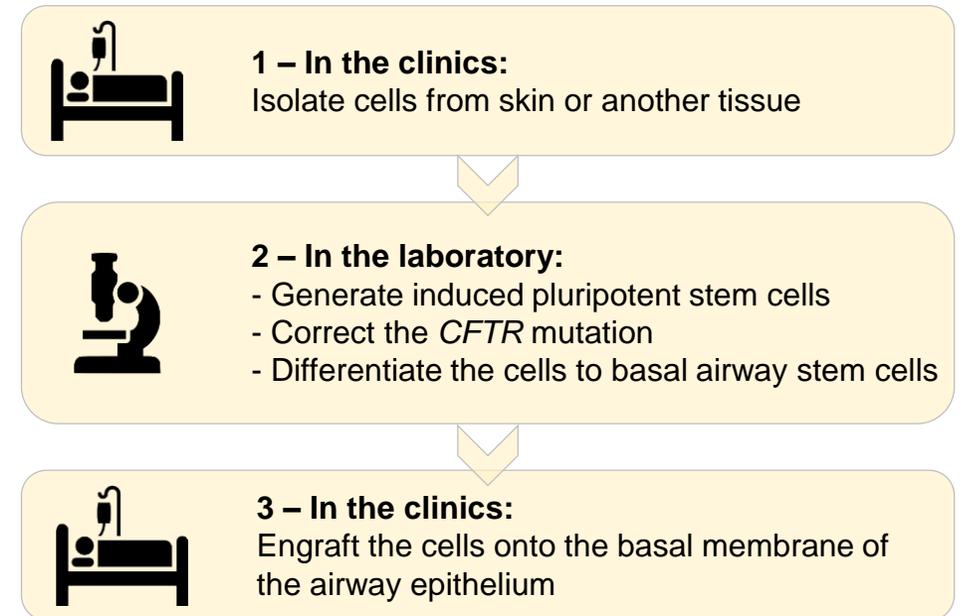
- Petite séquence d'oligonucléotides
- Pas de nécessité de vecteur
- Correction ciblée de l'ARN messenger

- Etude chez le volontaire sain: dose unique contre placebo de 20 à 160 mg en inhalation: bien toléré
- **Etude en cours chez le patient atteint de mucoviscidose**
 - SPL84 ou placebo en nébulisation chaque semaine pendant 9 semaines
 - Cohortes avec doses croissantes
 - Sécurité d'emploi et tolérance, VEMS, qualité de vie



Approches pré-cliniques pour corriger le défaut de CFTR

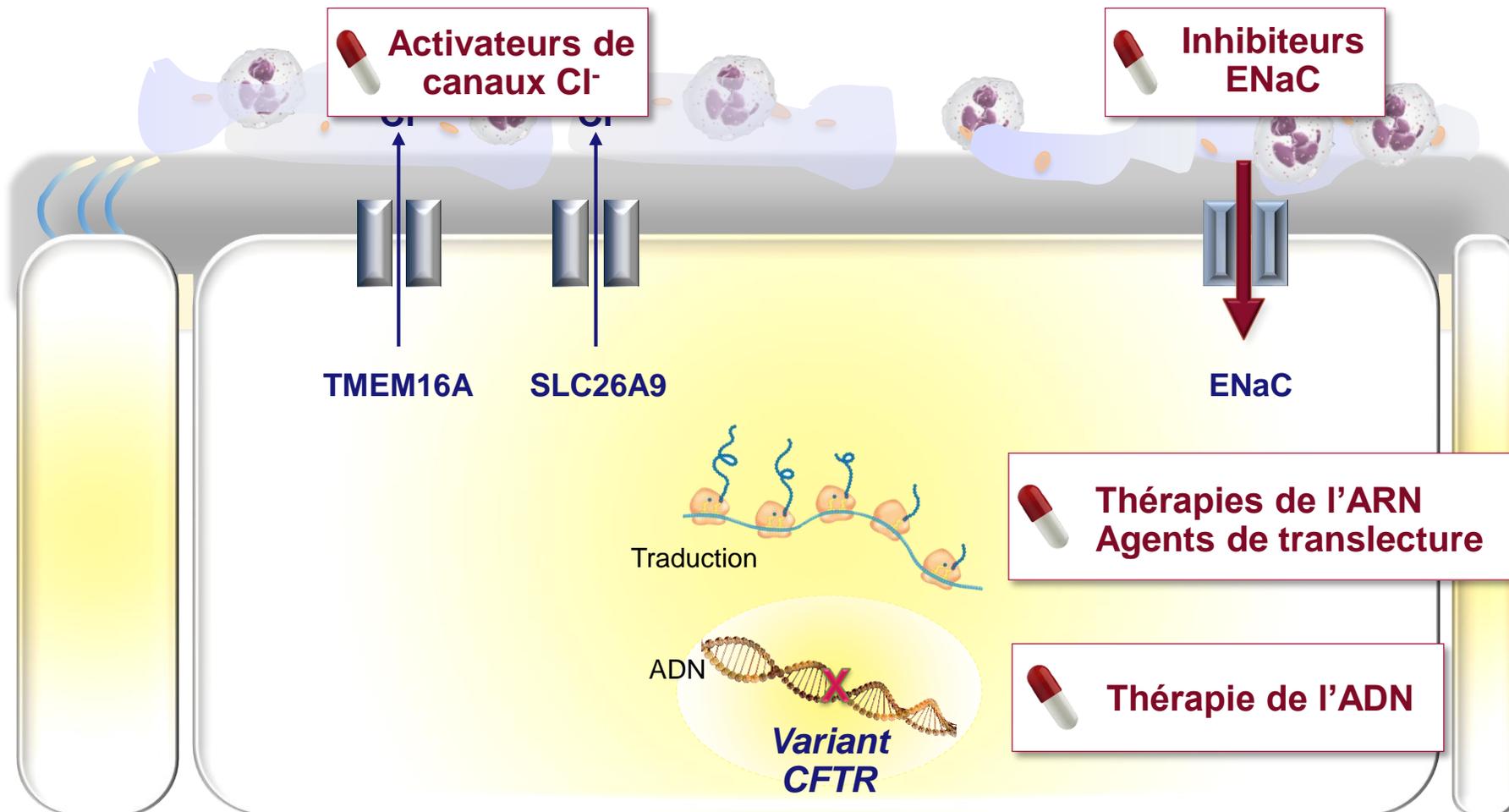
- Edition génique
- Thérapie cellulaire
- Molécules de translecture (GV-01)
- Anti-codon-engineered suppressor tRNAs



Fajac & Sermet, Expert Opin Emerg Drugs. 2022; 27:229-239



Voies thérapeutiques pour la mucoviscidose



ENaC: epithelial sodium channel

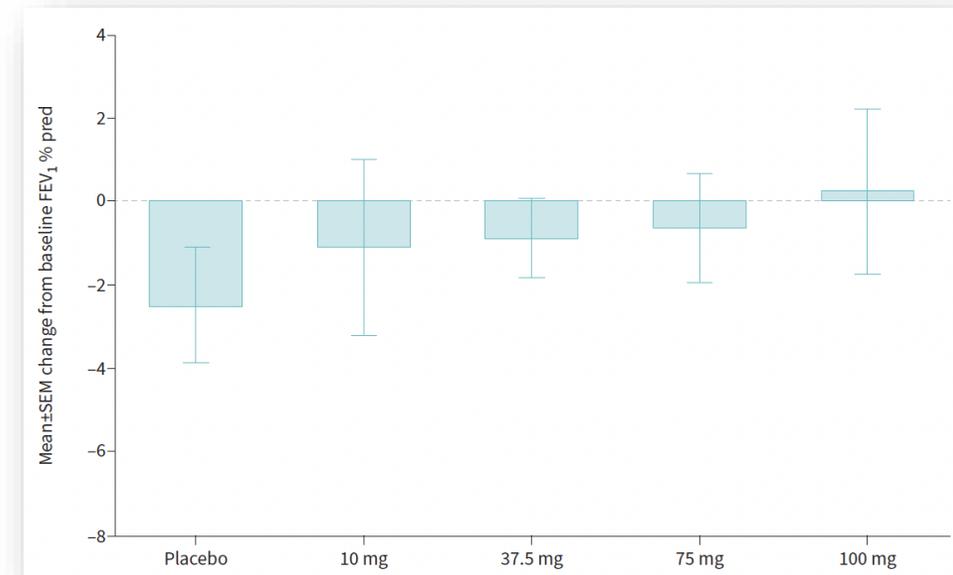
Fajac & Wainwright, Q Med Rev 2017,46:e85-e86



Inhiber le canal sodium épithélial, ENaC

ION-827359

- Oligonucléotide anti-sens en nébulisation
- Etude contre placebo
 - Chez le volontaire sain: n=64, doses uniques et doses multiples
 - Chez le patient atteint de mucoviscidose: n=34, 4 doses étudiées, 5 administrations tous les 3 jours
- Bonne tolérance
- Réduction d'ARNm ENaC dans l'épithélium bronchique
- Pas de modification significative du VEMS chez les patients atteints de mucoviscidose



Sutharsan et al, ERJ Open Res 2024;10:00986-2023

ETD001: nouvel inhibiteur d'ENaC inhalé en cours d'évaluation dans la mucoviscidose



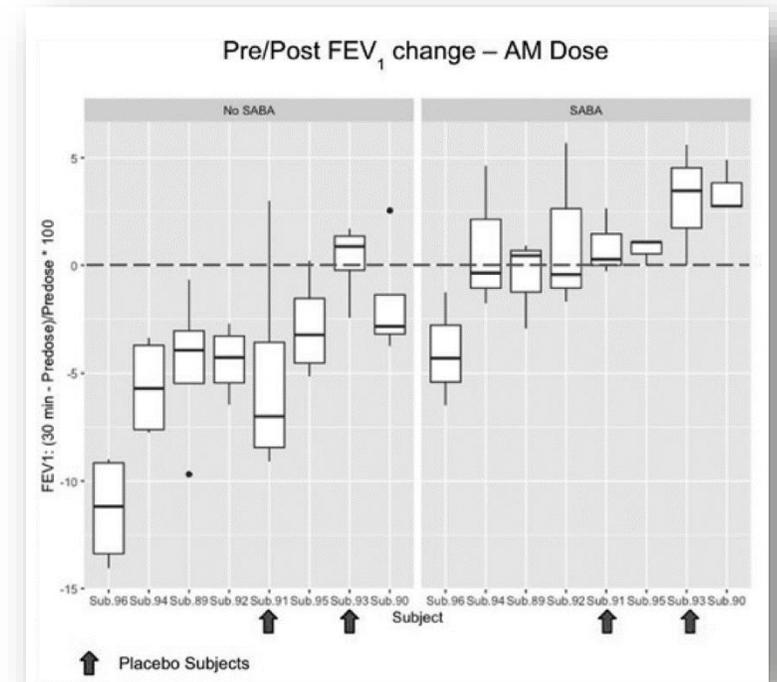
Activateur de TMEM16A: GDC-6988

- GDC-6988: potentiateur sélectif de TMEM16A
- GDC-6988 en inhalation contre placebo pendant 14 jours chez le volontaire sain

Resultats:

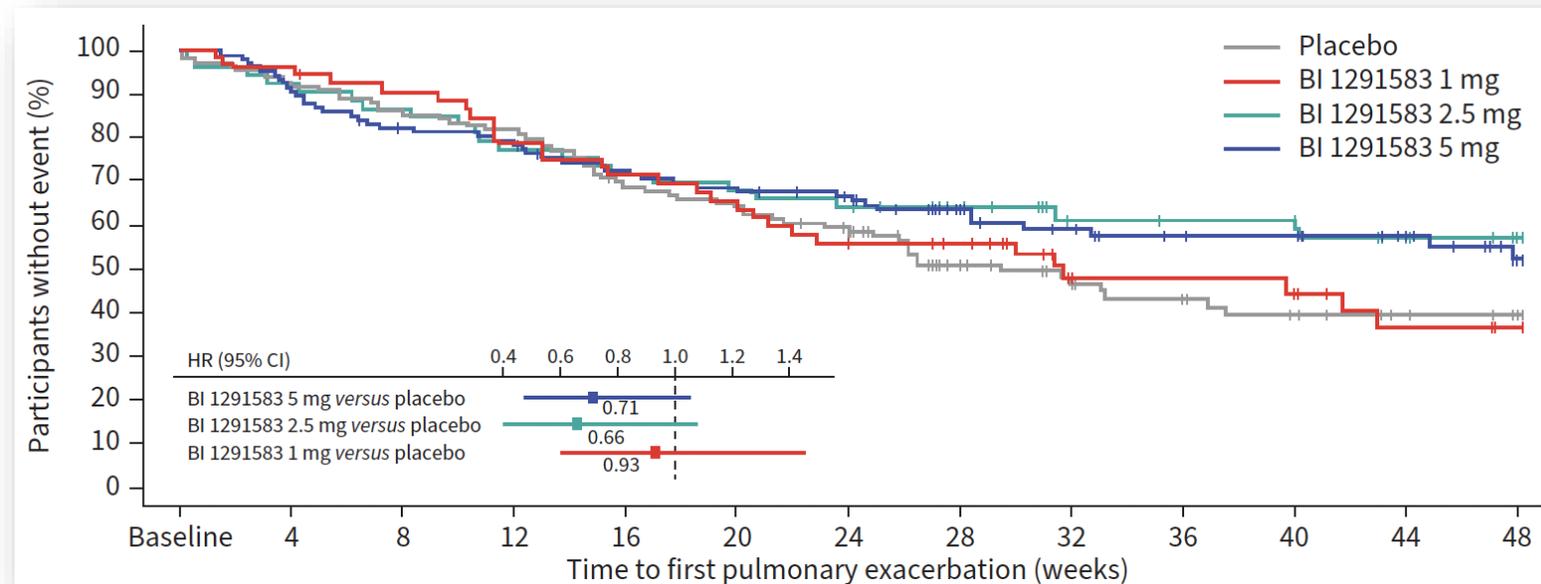
- 76 sujets ont reçu le GDC-6988 ou le placebo
- Chez certains sujets: diminution précoce du VEMS après administration du GDC-6988 atténuée par un prétraitement par le salbutamol

Essai de phase 1c en ouvert en cours pour évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance et l'activité du GDC-6988 en inhalation pendant 14 jours chez le patient avec BPCO ou dilatation des bronches non mucoviscidose



Nouveaux traitements symptomatiques Anti-inflammatoire BI 1291583

- Inhibiteur de la cathepsine C
- Entraîne une diminution de l'activité des sérine protéases (élastase) du neutrophile
- Etude de phase 2 dans les dilatations des bronches

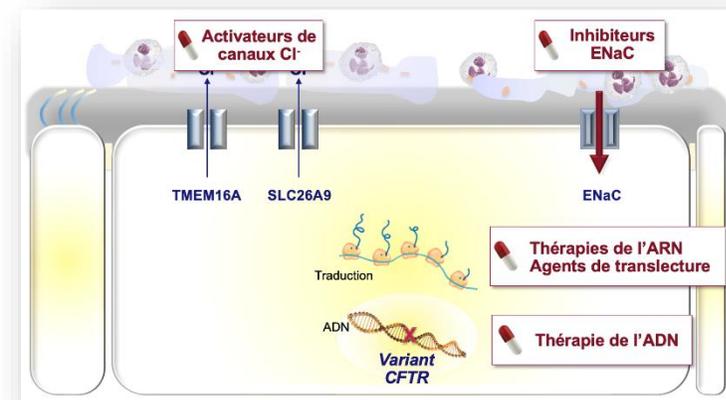


Chamers et al, Eur Respir J 2025; 65: 2401551

**Etude de sécurité d'emploi et de tolérance sur 12 semaines
contre placebo en cours dans la mucoviscidose**



Conclusion



- Approches basées sur les **acides nucléiques** en expansion avec études cliniques en cours:
 - Vecteurs viraux et ADN: lentivirus, AAV, HSV
 - Vecteurs lipidiques et ARN: VX-522, ARCT-032, RCT-2100
 - ASO pour le variant 3849+10 kb C>T
- Approches basées sur modulation d'autres **canaux ioniques**:
 - Anti-ENaC
 - Activation de TMEM16A
- Développement de nouveaux **traitements symptomatiques**

