

46th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

7 – 10 JUNE 2023 | VIENNA, AUSTRIA

Fresh results of clinical trials

Workshop 05

AAV mediated gene therapy for cystic fibrosis : interim results from a phase 1/2 clinical trial

MD, MSCS Jennifer Taylor-Cousar





AAV mediated gene therapy for CF

Interim results from a phase 1/2 clinical trial

- 6 essais précédents :
 - 3 via administration nasale et sinusienne : résultats prometteurs avec détection du transgène et de protéine CFTR fonctionnelle
 - 3 via administration pulmonaire aérosolisée : échec
- Dans cet essai, nouveau vecteur :
 - A101 : bonne pénétration du mucus, résiste aux anticorps anti-AAV pré-formés, bonne expression du transgène, spécifique aux poumons
 - 4D-710 (virus + transgène) : aussi efficace que le Trikafta in vitro sur l'activité de CFTR



AAV mediated gene therapy for CF

Interim results from a phase 1/2 clinical trial

- Protocole :
 - Pré-procédure : 40 mg de CTC à dose rapidement décroissante, aérosol de BD (albutérol) et réalisation d'une spirométrie pré et post BD
 - Administration d'une dose unique de 4D-710 à J1 sous forme aérosol via AeroEclipse II
 - Bronchoscopie avec biopsies à J28
 - Follow up : 12 mois
- Objectifs : évaluer sécurité, tolérance, immunogénicité, expression du transgène, impact sur la fonction pulmonaire, impact sur la qualité de vie liée à la santé



AAV mediated gene therapy for CF

Interim results from a phase 1/2 clinical trial

- Critères d'inclusion :
 - Âge > 18 ans
 - Diagnostic confirmé de mucoviscidose
 - Inéligible à un traitement par modulateur du CFTR ou arrêt pour évènement indésirable
 - VEMS > 50% de la valeur prédite, et < 100%
 - SpO₂ > 92% en air ambiant
- CJP : incidence et sévérité des effets secondaires
- CJS : expression du transgène sur les prélèvements réalisés au cours de la bronchoscopie de J28, évolution du VEMS et du score CFQ-R



AAV mediated gene therapy for CF

Interim results from a phase 1/2 clinical trial

○ Résultats :

- Cohorte de 3 patients
- Transgène détecté sur 5/5 biopsies pulmonaires
- Protéine CFTR détectée en immunohistochimie chez les 3 patients, sur 100% des biopsies prélevées, avec une localisation à la membrane apicale
- Sécurité : pas d'évènement indésirable significatif, pas de bronchospasme
- VEMS stable chez les 3 patients à 12 mois (tous les patients avaient un VEMS > 69% à l'inclusion)
- Amélioration de la qualité de vie (CFQ-R) chez 2 patients, stabilité chez le 3^{ème}

A phase 1 multiple ascending dose healthy volunteer study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of GDC-6988, a dry powder formulation of a selective inhaled potentiator of TMEM16A

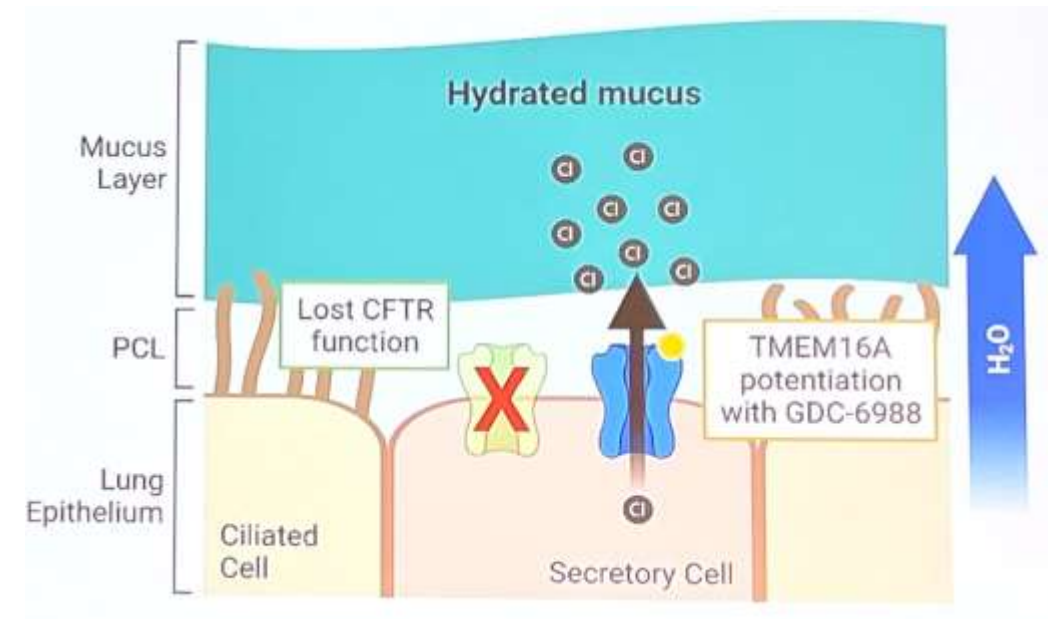
Joshua Galanter



GDC-6988

Inhaled, selective, and potent potentiator of the Ca-activated chloride channel TMEM16A – A phase 1 study

- TMEM16A : canal chlore activé par le calcium, exprimé à la surface de l'épithélium respiratoire, qui régule le taux de chlore de manière similaire au CFTR
- **Hypothèse** : en potentialisant l'activité de ce canal, on pourrait compenser l'inefficacité du CFTR et restaurer une hydratation correcte du mucus peu importe le type de mutation CFTR





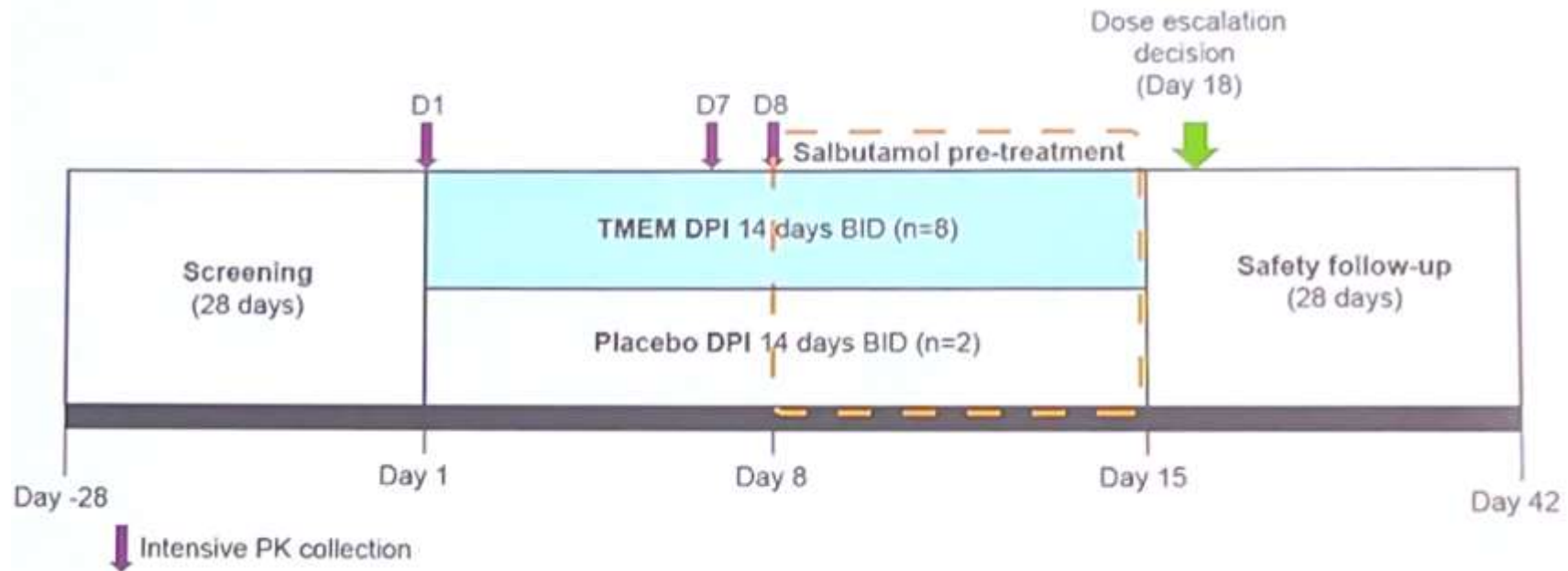
GDC-6988

Inhaled, selective, and potent potentiator of the Ca-activated chloride channel TMEM16A – A phase 1 study

- **Objectifs** : étude de phase 1 vs placebo, dont l'objectif est de démontrer la sécurité et d'étudier la pharmacocinétique du GDC-6988 chez des volontaires sains
- **Protocole** : 14 jours de traitement, 3 cohortes
 - Faible dose 11,2 mg BID
 - Dose moyenne : 28 mg BID
 - Forte dose : 42 mg BID, dont cohorte passerelle (dose unique avec capsules de 2,8 mg, puis 7j de washout, puis dose unique avec capsules de 7 mg)
- Pré-médication par salbutamol (de J8 à J14 pour les doses faibles et moyennes, de J1 à J14 pour les fortes doses)

GDC-6988

Inhaled, selective, and potent potentiator of the Ca-activated chloride channel TMEM16A – A phase 1 study





GDC-6988

Inhaled, selective, and potent potentiator of the Ca-activated chloride channel TMEM16A – A phase 1 study

○ Résultats :

- Bonne tolérance et sécurité du GDC-6988 dans toutes les cohortes
- Pas d'évènement indésirable sévère ou de grade 3 rapporté
- 1 évènement indésirable biologique de grade 2 : élévation asymptomatique des ALAT dans la cohorte « dose moyenne », n'ayant pas conduit à un arrêt du traitement, et résolutif durant le follow up
- 1 épisode de TSV dans la cohorte « haute dose » ayant nécessité un arrêt du traitement
- Diminution modérée du VEMS, résolutive dans les 2h et atténuée par l'administration de salbutamol



GDC-6988

Inhaled, selective, and potent potentiator of the Ca-activated chloride channel TMEM16A – A phase 1 study

- Pharmacocinétique :
 - Clairance systémique rapide
 - Exposition systémique faible

A phase 3b study of the effects of ELX/TEW/IVA on glucose tolerance in people with CF and abnormal glucose metabolism

Philip Robinson





Effects of ELX/TEZ/IVA on glucose tolerance

A phase 3 study

- CFRD = diabète de type 3c = diabète pancréatogénique
- Associé à une augmentation de la mortalité chez les patients atteints de la mucoviscidose
- 2% des enfants, 19% des adolescents, 40 à 50% des adultes
- **Trithérapie modulatrice du CFTR** : sécurisée et efficace chez les patients atteints de la mucoviscidose dès l'âge de 2 ans, nouveau standard de traitement



Effects of ELX/TEZ/IVA on glucose tolerance

A phase 3 study

- Study 445-117 (NCT04599465) : étude de phase 3, en ouvert, de janvier 2021 à juillet 2022, patients de plus de 12 ans, hétérozygote F508del et une fonction résiduelle minimale du CFTR, avec tolérance au glucose anormale (intolérance au glucose ou CFRD)
- **L'intolérance au glucose** était déterminée par une glycémie entre 140 et 200 mg/dL 2h après HGPO et une glycémie à jeun < 126 mg/dL
- **Le CFRD** était diagnostiqué si la glycémie à jeun était > 126 mg/dL ou si la glycémie dépassait 200 mg/dL 2h après HGPO



Effects of ELX/TEZ/IVA on glucose tolerance

A phase 3 study

- Objectifs de l'étude :
 - Primaire : évolution de la glycémie mesurée 2h après HGPO à S36-S48
 - Secondaire : proportion de patients changeant de catégorie dans le sens d'une amélioration (ex : CFRD devenant une intolérance au glucose), sécurité et tolérance (événements indésirables, biologie, ECG, constantes vitales, SpO₂)
- 69 patients enrôlés, 66 ont terminé l'étude, 31 ont participé à l'extension de l'étude après S48



Effects of ELX/TEZ/IVA on glucose tolerance

A phase 3 study

○ Résultats :

- Diminution significative de la glycémie 2h après HGPO avec une diminution de 35 mg/dL, p value < 0,0001
- 35% des patients à S48 avaient une tolérance au glucose normale, vs 13% à la baseline

○ Limitations :

- Pas de groupe comparateur
- Pandémie COVID

Safety and efficacy of ivacaftor in children aged 1 to 4 months with CF assessed with an innovative clinical trial design

Prof. Jane Davies





IVA in children aged 1 to 4 months

Safety and efficacy – A phase 3 study

- Sécurité et efficacité de l'IVA démontrées chez les enfants de plus de 4 mois
- Importance d'un diagnostic et d'un traitement précoce de la CF pour améliorer son pronostic
- **Study 770-124 (NCT02725567)** : étude de phase 3, multicentrique, en ouvert, évalue la sécurité, la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et l'efficacité de l'IVA chez les enfants de < 24 mois avec des mutations « gating » de CFTR

IVA in children aged 1 to 4 months

Safety and efficacy – A phase 3 study

- Résultats de la cohorte 8 : enfants âgés de 1 à 4 mois
- Dosage initial : IVA 5,7 mg toutes les 12h ou IVA 11,4 mg toutes les 12h selon le poids à J1 et l'âge
- Ajustement des posologies : modification à J15 en fonction de la pharmacocinétique évaluée à J4





IVA in children aged 1 to 4 months

Safety and efficacy – A phase 3 study

- Objectifs :
 - Primaire : Sécurité et pharmacocinétique
 - Secondaire : Evolution du taux de chlore dans la sueur à S24
 - Tertiaire : Evolution du poids, de la taille, du rapport poids-taille, de l'élastase fécale, de la calprotectine fécale, et de la culture microbiologique à S24, nombres d'hospitalisation...
- 7 enfants inclus dans l'étude, 1 arrêt pour EI, 6 enfants inclus dans l'analyse



IVA in children aged 1 to 4 months

Safety and efficacy – A phase 3 study

- 4 évènements indésirables rapportés
- 100% considérés comme légers
- 3 sans relation avec le traitement
- 1 seul considéré comme en relation avec le traitement (élévation des transaminases) et ayant conduit à un arrêt du traitement



IVA in children aged 1 to 4 months

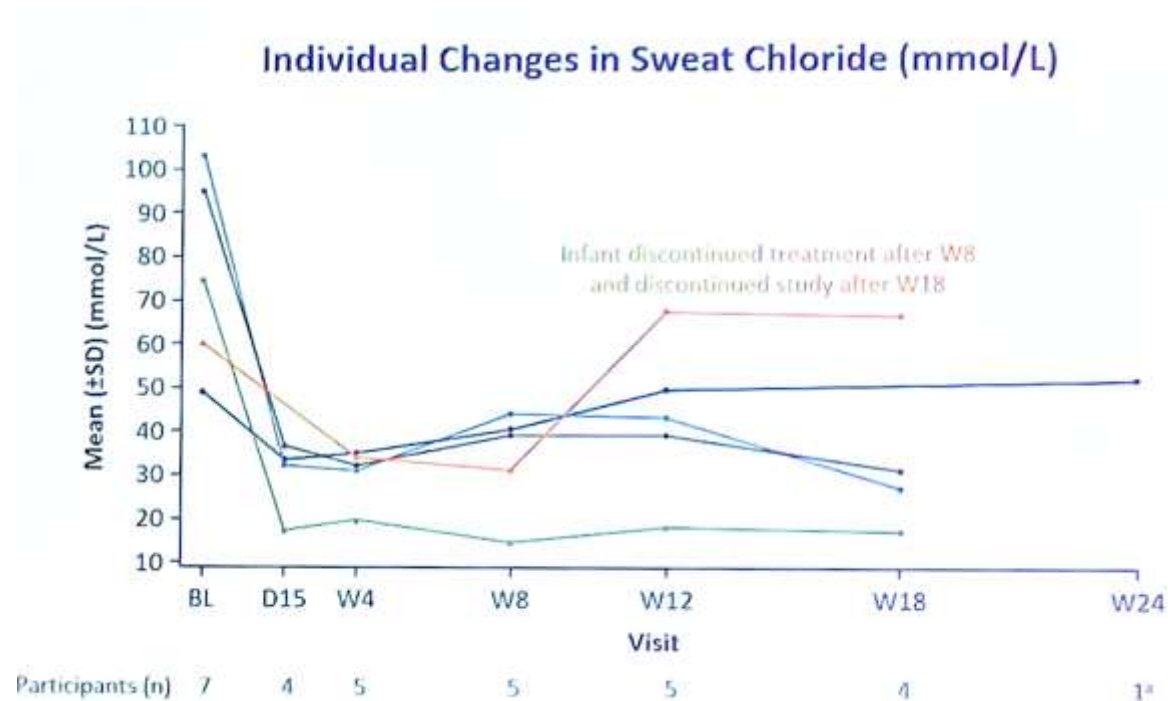
Safety and efficacy – A phase 3 study

- **El rapportés** : élévation des transaminases (1), surdosage accidentel (1), bronchiolite (1), constipation (1), contusion (1), diarrhée (1), décoloration des selles (1), positivité à un test Enterovirus (1), positivité à un test Rhinovirus humain (1), irritabilité (1), congestion nasale (1), rhinorrhée (1), vomissements (1)

IVA in children aged 1 to 4 months

Safety and efficacy – A phase 3 study

- Diminution du taux de chlore dans la sueur : -40,3 mmol/L à S24





IVA in children aged 1 to 4 months

Safety and efficacy – A phase 3 study

- Paramètres de croissance : dans les normes attendues (en sachant qu'ils étaient en dessous de la médiane à la baseline)
- Augmentation du taux d'élastase fécale ($> 200 \mu\text{g/g}$)
- Diminution du taux de calprotectine fécale (sauf chez l'enfant ayant arrêté précocement)



IVA in children aged 1 to 4 months

Safety and efficacy – A phase 3 study

- Pharmacocinétique : après ajustement des doses, taux d'exposition similaires à ceux des adultes
- Limitations : faible nombre de patient, pas de comparateur, pandémie COVID
- Au total : sécurisée, efficace, en continuité avec les résultats retrouvés chez les enfants plus âgés et les adultes
- En faveur d'une utilisation dans la population pédiatrique

Randomised withdrawal of hypertonic saline in those with lower lung function after receiving ELX/TEZ/IVA, a sub-study of the SIMPLIFY trial

Prof. Nicole Hamblett





Withdrawal of hypertonic saline

Randomised sub-study of the SIMPLIFY trial

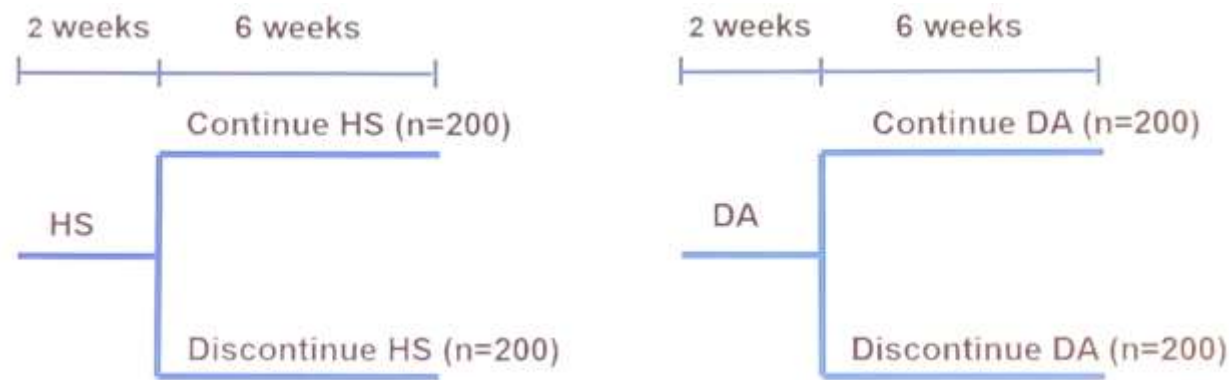
- Beaucoup de patients souhaitent savoir si certains de leur traitements quotidiens peuvent allégés sans sacrifier l'amélioration gagnée avec le traitement par trithérapie modulatrice (ELX/TEZ/IVA)
- **Etude SIMPLIFY** : désignée pour déterminer les effets de la simplification des traitements quotidiens et contraignant (sérum salé hypertonique et dornase alpha) dont l'utilité pourrait être diminuée sous trithérapie modulatrice

Withdrawal of hypertonic saline

Randomised sub-study of the SIMPLIFY trial

○ Etude SIMPLIFY :

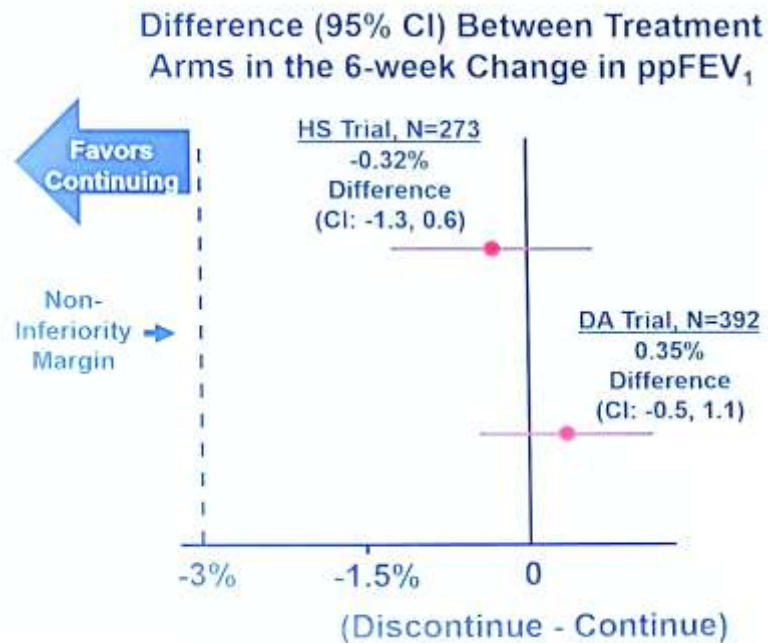
- Patients de plus de 12 ans, sous trithérapie, VEMS > 60%
- **2 cohortes** : une testant l'arrêt de la dornase alpha (vs pas d'arrêt), et une testant l'arrêt du sérum salé hypertonique (vs pas d'arrêt)



Withdrawal of hypertonic saline

Randomised sub-study of the SIMPLIFY trial

- Premiers résultats : pas de changement significatif de la fonction respiratoire à 6 semaines





Withdrawal of hypertonic saline

Randomised sub-study of the SIMPLIFY trial

- Le VEMS moyen dans l'étude était de 97%
- Les auteurs émettent l'hypothèse que chez les patients ayant une moins bonne fonction respiratoire, les résultats pourraient être différents
- Réalisation d'une 2^{ème} étude avec inclusion de patients ayant un VEMS entre 40 et 60%
- Objectif de 120 patients inclus, 60 dans chaque groupe
- **Objectif primaire** : établir la sécurité d'un arrêt du traitement par sérum salé hypertonique

Withdrawal of hypertonic saline

Randomised sub-study of the SIMPLIFY trial

23 patients
inclus sur les
120 prévus
pour l'instant

	Continue (N=11)	Discontinue (N=12)
Sex at Birth, Male	7 (64%)	9 (75%)
Age in years, Mean (SD)	33 (12.1)	32 (4.2)
Race, White	10 (91%)	11 (92%)
Genotype Group		
F508del Homozygous	7 (64%)	10 (83%)
F508del Heterozygous	4 (36%)	2 (17%)
ppFEV ₁ , Mean (SD)	53 (7.3)	52 (6.5)
ppFEV ₁ Distribution		
≥40 to <50	4 (36%)	4 (33%)
≥50 to <60	6 (55%)	7 (58%)
≥60*	1 (9%)	1 (8%)

* <60% at screening



Withdrawal of hypertonic saline

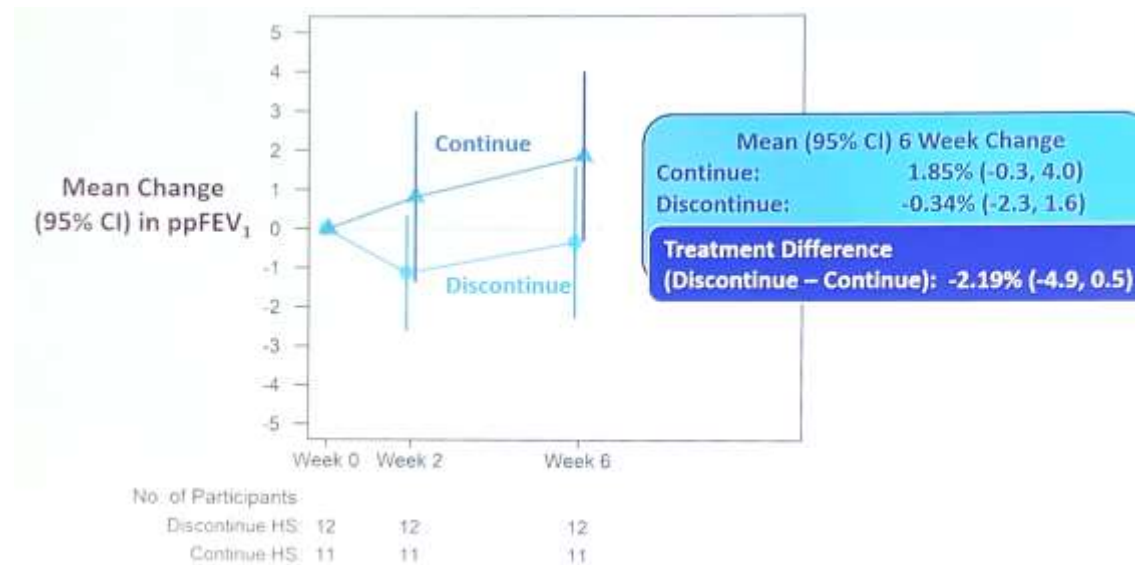
Randomised sub-study of the SIMPLIFY trial

- Sécurité :
 - 1 **exacerbation** dans le groupe dans le groupe « poursuite », 0 dans le groupe « arrêt »
 - Aucune hospitalisation dans les 2 groupes
 - Cure **antibiotique** chez 1 patient dans chaque groupe
- **Evènements indésirables rapportés** : 4 dans le groupe « poursuite » (congestion nasale chez 2 patients, toux chez 1 patient, gonflement gingival chez 1 patient, dent incluse chez 1 patient), 1 dans le groupe arrêt (majoration des expectorations)

Withdrawal of hypertonic saline

Randomised sub-study of the SIMPLIFY trial

- 3 EI considérés légers dans le groupe « poursuite », 1 EI modéré dans chaque groupe
- Légère baisse du VEMS dans le groupe « arrêt », toujours < 5%





Withdrawal of hypertonic saline

Randomised sub-study of the SIMPLIFY trial

Au total :

- En cas d'arrêt du traitement par sérum salé hypertonique :
 - Pas d'évènement significatif en lien avec la sécurité
 - Pas d'exacerbation, 1 seul EI
 - Stabilité du VEMS
- En cas de poursuite du traitement :
 - Légère augmentation du VEMS de 2%
 - Pas de différence significative sur les EI par rapport au groupe arrêt



Withdrawal of hypertonic saline

Randomised sub-study of the SIMPLIFY trial

- Compte tenu des résultats le VEMS, difficile de conclure sur l'absence de différence entre les 2 groupes, nécessité d'études complémentaires
- Limitations :
 - Le nombre de sujet à inclure n'a pas été atteint
 - D'autres études actuellement en cours s'intéressent également à l'arrêt de certaines thérapeutiques sur un temps plus prolongé (CF-STORM et HERO-2)

Phase 1/2a randomised, double blind, place-controlled study : safety, Pk, and efficacy outcome measures of inhaled Gallium Citrate (AR-501) in P. aeruginosa infected Cystic Fibrosis patients

Hasan Jafri





Inhaled Gallium Citrate in *P. aeruginosa* infected CF patients

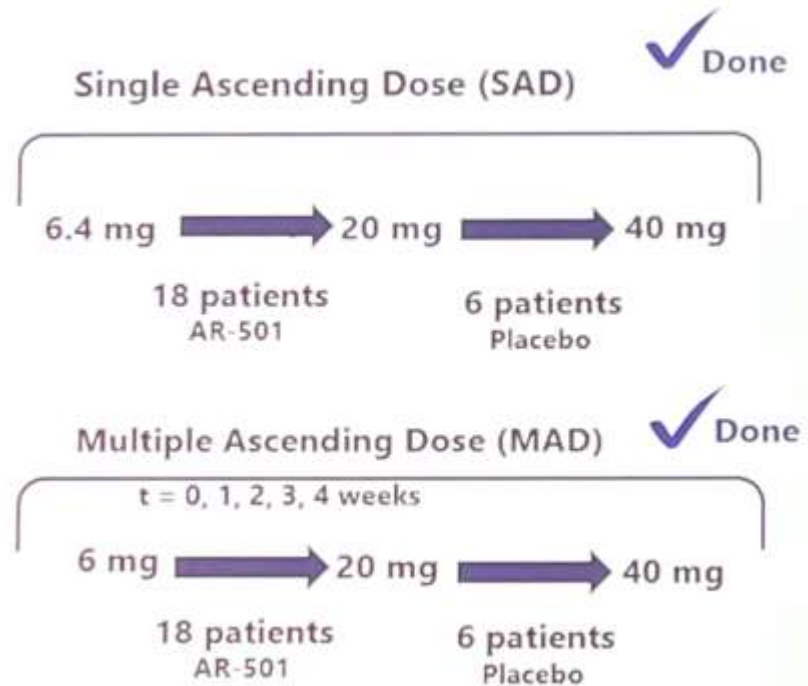
A phase 1/2a randomised, double blind, placebo controlled study

- **Gallium** : interfère avec le métabolisme du fer, action synergique avec les anticorps, forte activité anti-fongique, peu de résistance bactérienne, forte activité sur *M. tuberculosis* et les MNT
- **2018 Goss C and al.** : 1 dose IV de Gallium entraîne une amélioration significative de la fonction respiratoire chez les patients CF (vs placebo)
- **L'administration inhalée** permet d'augmenter de manière exponentielle la quantité de Gallium retrouvée dans les expectorations

Inhaled Gallium Citrate (AR-501) in *P. aeruginosa* infected CF patients

A phase 1/2a randomised, double blind, placebo controlled study

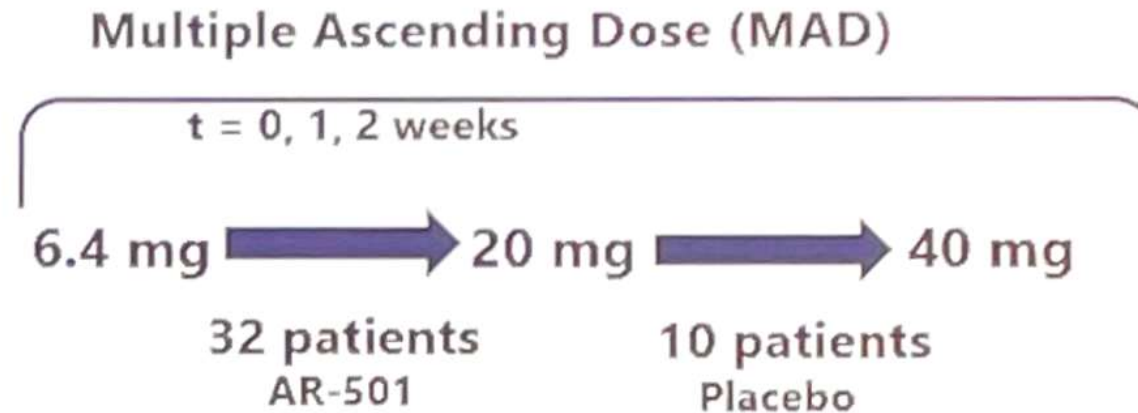
- Phase 1 : sur volontaires sains, bonne tolérance de l'AR-501



Inhaled Gallium Citrate (AR-501) in *P. aeruginosa* infected CF patients

A phase 1/2a randomised, double blind, placebo controlled study

- Phase 2a : sur patients atteints de la mucoviscidose



1 bras 80 mg a récemment été ajouté, dont les données sont toujours en aveugle



Inhaled Gallium Citrate (AR-501) in *P. aeruginosa* infected CF patients

A phase 1/2a randomised, double blind, placebo controlled study

- Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, avec protocole d'ascension de doses
- 24 centres, 1 seul pays (USA)
- 42 patients atteints de la mucoviscidose inclus :
 - 10 patients inclus dans le groupe placebo
 - 9 patients dans le groupe 6,4 mg
 - 12 patients dans le groupe 20 mg
 - 11 patients dans le groupe 40 mg



Inhaled Gallium Citrate (AR-501) in *P. aeruginosa* infected CF patients

A phase 1/2a randomised, double blind, placebo controlled study

○ Objectifs :

- Primaire : établir le profil de sécurité clinique du traitement inhalé par AR-501 administré 1 fois par semaine, pour 3 doses, chez les patients atteints de la mucoviscidose
- Secondaire : pharmacocinétique du traitement
- Exploratoires : taux dans les expectorations, effet du traitement sur l'infection chronique à *P. aeruginosa* (bactério et EFR), qualité de vie, impact sur les biomarqueurs systémiques et respiratoires



Inhaled Gallium Citrate (AR-501) in *P. aeruginosa* infected CF patients

A phase 1/2a randomised, double blind, placebo controlled study

○ Résultats :

- Bonne tolérance
- 3 doses faites chez tous les patients sauf 1 (infection à norovirus sévère)
- La plupart des EI observés étaient respiratoires, soit légers, soit modérés, aucun n'était considéré comme lié au traitement



Inhaled Gallium Citrate (AR-501) in *P. aeruginosa* infected CF patients

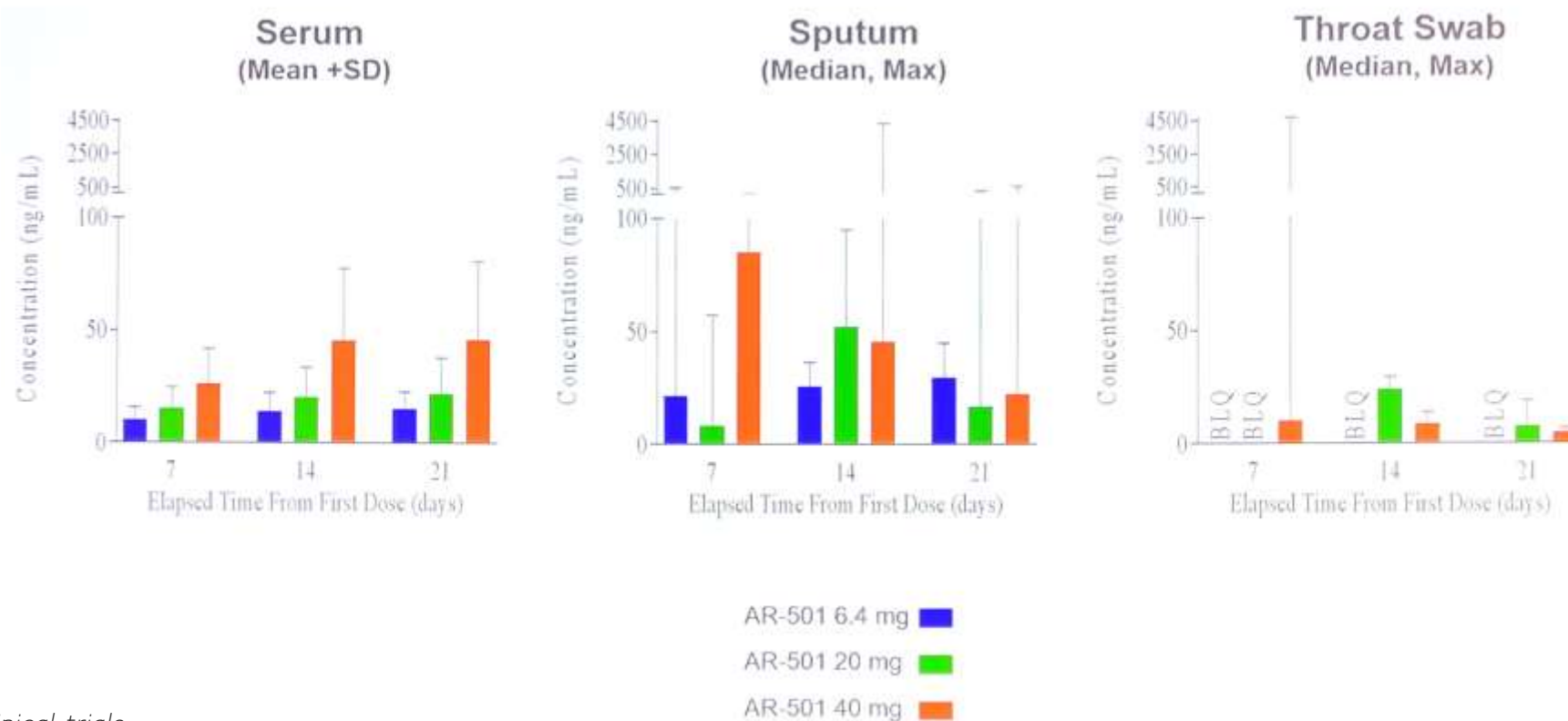
A phase 1/2a randomised, double blind, placebo controlled study

- Pharmacocinétique :

- Tmax est atteinte plus rapidement chez les patients CF que chez les volontaires sains
- Cmax est plus haute chez les patients CF que chez les volontaires sains
- L'AUC est plus haute chez les patients CF que chez les volontaires sains

Inhaled Gallium Citrate (AR-501) in *P. aeruginosa* infected CF patients

A phase 1/2a randomised, double blind, placebo controlled study





Inhaled Gallium Citrate (AR-501) in P. aeruginosa infected CF patients

A phase 1/2a randomised, double blind, placebo controlled study

- Au total :
 - Profil de sécurité acceptable pour l'administration inhalée 1 fois par semaine pour 3 doses au total chez les patients CF
 - Profil pharmacocinétique dose dépendant, sans preuve d'une accumulation significative
 - Hautes concentrations d'AR-501 retrouvées dans les expectorations précocement après l'administration, bien au dessus de la CMI50 et de la CMI90 du Gallium contre P. aeruginosa
 - Résultats non concluants sur la microbiologie et la fonction respiratoire