

46th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE

7 – 10 JUNE 2023 | VIENNA, AUSTRIA

Symposium 1 : Closing the gap : treating all patients with gene-protein therapies.

Comblent l'écart : traiter tous les patients avec des thérapies génétiques et protéiques.

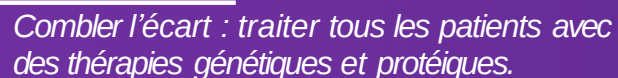
Thérapie génique dans la mucoviscidose : le saint graal ?

Eric Alton (UK)

- 1ers essais cliniques de thérapie génique sur l'homme : Administration pulmonaire par nébulisation, pour les patients CF non-éligibles/non-répondeurs aux modulateurs de CFTR escalade de doses puis extension, sécurité d'emploi, critères d'évaluation clinique.
- Plusieurs nouvelles thérapies ciblant la population non-éligible aux modulateurs.
- Phase I en cours ou à venir : 4D Molecular therapeutics (AAV), Krystal Biotech (herpes simplex virus 1), Vertex/moderna (mAfiN), Spirovant (AAV).
- Possibilité de synergie avec les modulateurs de CFTR : Ivacaftor augmente la probabilité d'ouverture des canaux mutés.
- 1^{er} résultat positif avec un vecteur lentiviral.
- Traitement longue durée.
- Répétable.
- Ce ne sont pas des thérapies standards, mais les progrès sont encourageants.
- Nécessité de suivi à plus long terme les patients (15 ans).
- Pas de problème de safety à ce jour.

Jeffrey Beekman (NL)

- | Total number alleles in CFTR | CFTR modulator eligible | Non eligible |
|------------------------------|-------------------------|--------------|
| 139687 | 113375 | 26312 |
| 100% | 81% | 19% |
-
- | Genotype | Proportion of people | Sum |
|---------------------|----------------------|-----|
| Eligible / Eligible | 66% | 86% |
| Eligible / Non | 15% | |
| Non / Eligible | 15% | |
| Non / Non | 4% | 4% |



Les non-répondeurs aux modulateurs de CFTR : pharmacogénétique & allèles complexes

Nicoletta Pedemonte (IT)

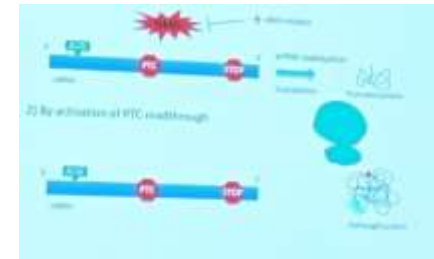
- En Italie, environ 30% des patients n'ont pas accès au KAFTRIO car ils sont porteurs de mutations rares ou ultra-rares.
- Un projet de theratyping italien a été mis en place, son objectif est d'offrir aux patients porteurs de mutations rares/orphelines la meilleure option possible en définissant leur « theratype » (318 pat.). Les critères d'inclusion sont les patients CF porteurs d'une mutation faux-sens ou une petite délétion(orpheline) et porteurs d'une 2^{ème} mutation orpheline, ou d'une mutation non-sens, ou d'une délétion ou insertion donnant lieu à une protéine aberrante. 318 patients inclus, 220 analyses complètes, 198 rapports de theranostique.
- L'absence de réponse à un médicament résulte d'une combinaison de facteurs particuliers et spécifiques au patient :
 - ✓ *Facteurs pouvant influencer la réponse thérapeutique : variants génétiques des enzymes (CyP450) impliquées dans le métabolisme des médicaments → test pharmacogénétique*
 - ✓ *facteurs non génétiques affectant le métabolisme (ex: l'exposition à l'IVA est réduite lorsqu'elle est admise avec LUMA) → surveillance thérapeutique clinique.*

Traitement des mutations non-sens : ce qu'il reste à faire

Fabrice Lejeune (FR)

- Plusieurs stratégies sont actuellement sous-investigation pour évaluer leur efficacité dans la correction de mutations non-sens :

- ✓ *gene editing,*
- ✓ *Inhibiteurs de la destruction du nonsense-mediated mRNA decay (NMD)*
- ✓ *activateurs de translecture de PTC*



- Les agents de translecture sont des molécules très prometteuses (Negamycin, RTC13/14, Amlexanox, Escin, NV2445, SRI- 37240/41315, Fur, DAP) même si 2 premières molécules testées lors d'essais cliniques n'ont pas montré de bénéfices pour les patients CF (Ataluren, ELX-02)
- Certaines de ces nouvelles molécules ont été identifiées avec une efficacité supérieure (ex : DAP= 2,6-diaminopurine).
- L'efficacité des agents de translecture des mutations non-sens peut être améliorée en inhibant la destruction du NMD (nonsense-mediated mRNA decay) et/ou en utilisant des modulateurs de CFTR (car la translecture a pour résultat de corriger la mutation non-sens, mais souvent en une mutation faux-sens)