



European
Reference
Network



ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS
COCHIN · SAINT-VINCENT-DE-PAUL · LA ROCHE-GUYON

Les nouvelles molécules en développement

Isabelle Fajac, CRCM Cochin, Paris

**TOUS SOLIDAIRES
POUR VAINCRE!**

LYON
5-7 AVRIL 2018
CENTRE DES CONGRÈS

**3^{es} JOURNÉES FRANCOPHONES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

vaincrelamuco.org federation-crcm.org

Filière
MUCO CFTR

SOCIÉTÉ
FRANÇAISE
MUCOVISCIDOSE
PRÉPARATION DES C.R.C.M.

VAINCRE LA
MUCOVISCIDOSE

DON
DE
CONFIDANCE

3^{èmes} Journées Francophones de la Mucoviscidose, Lyon, 5 avril 2018

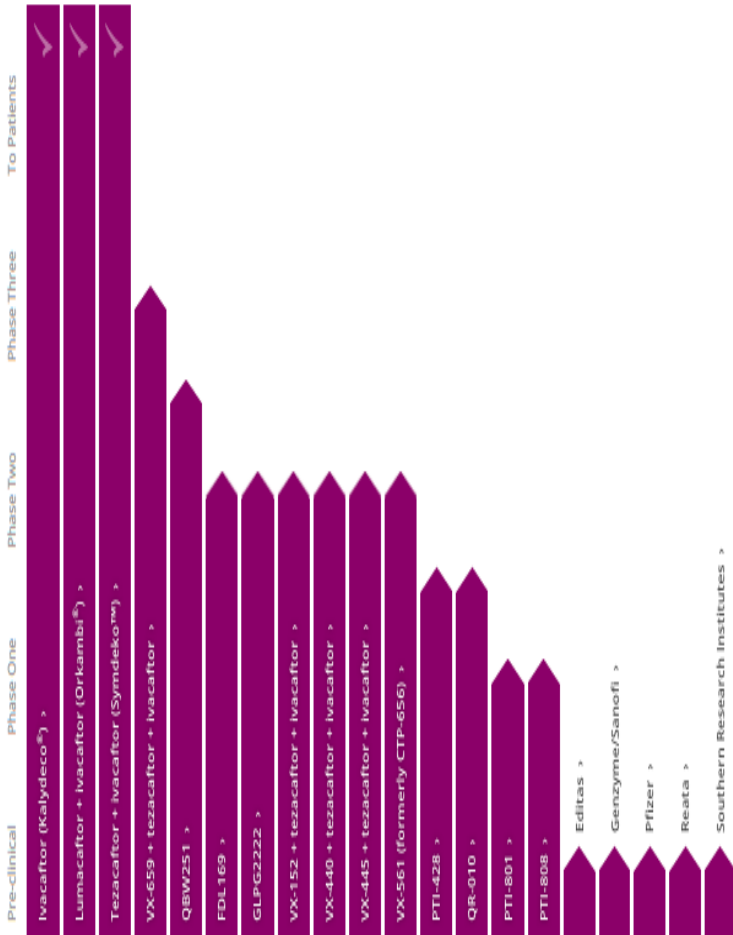
Liens d'intérêts

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

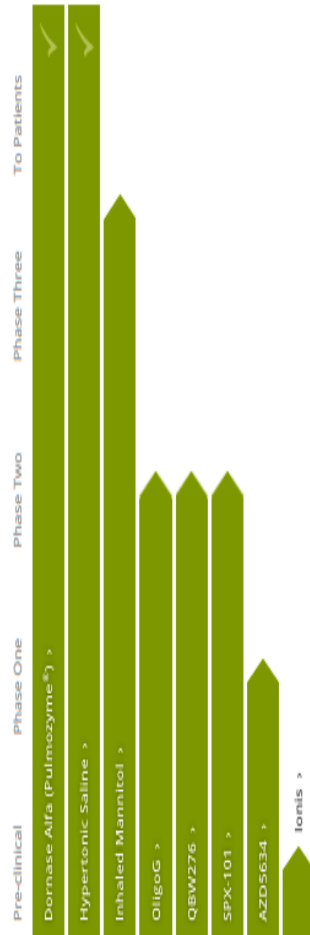
Bayer AG, Galapagos, Gilead, Novartis Pharmaceuticals Corporation, Proteostasis Therapeutics, Verona Pharma, Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Molécules en développement

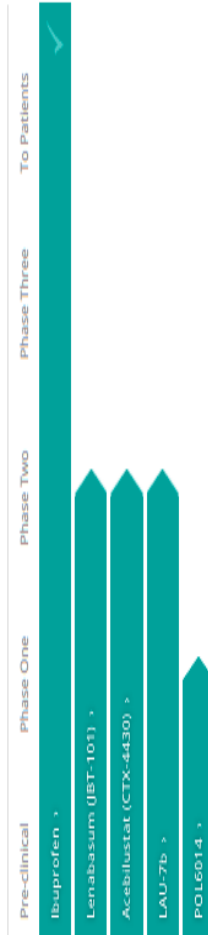
Restauration fonction CFTR



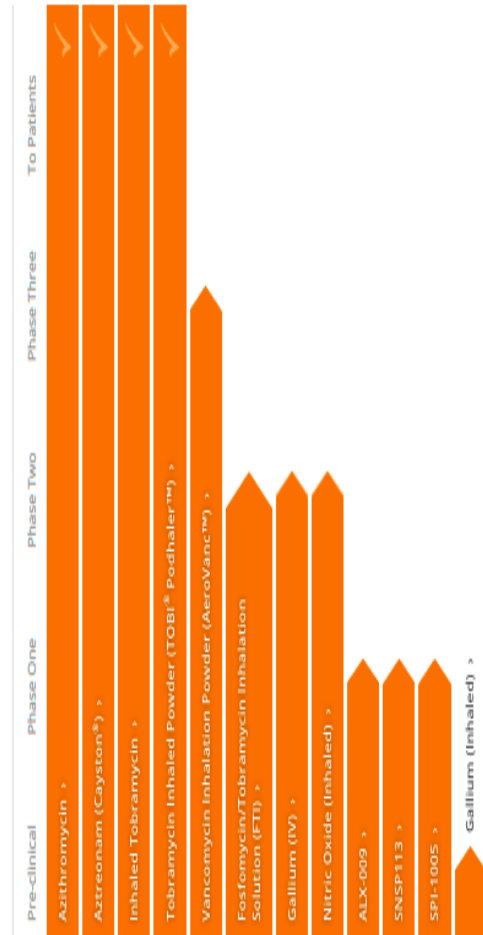
Mucolytiques



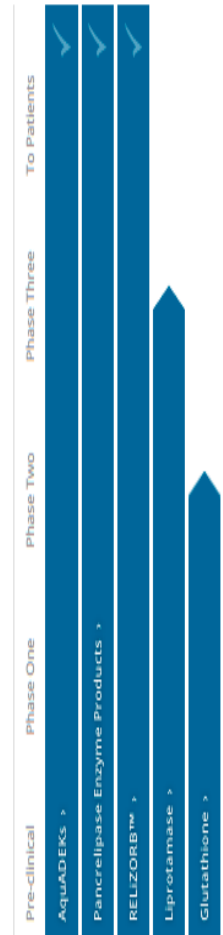
Anti-infl.



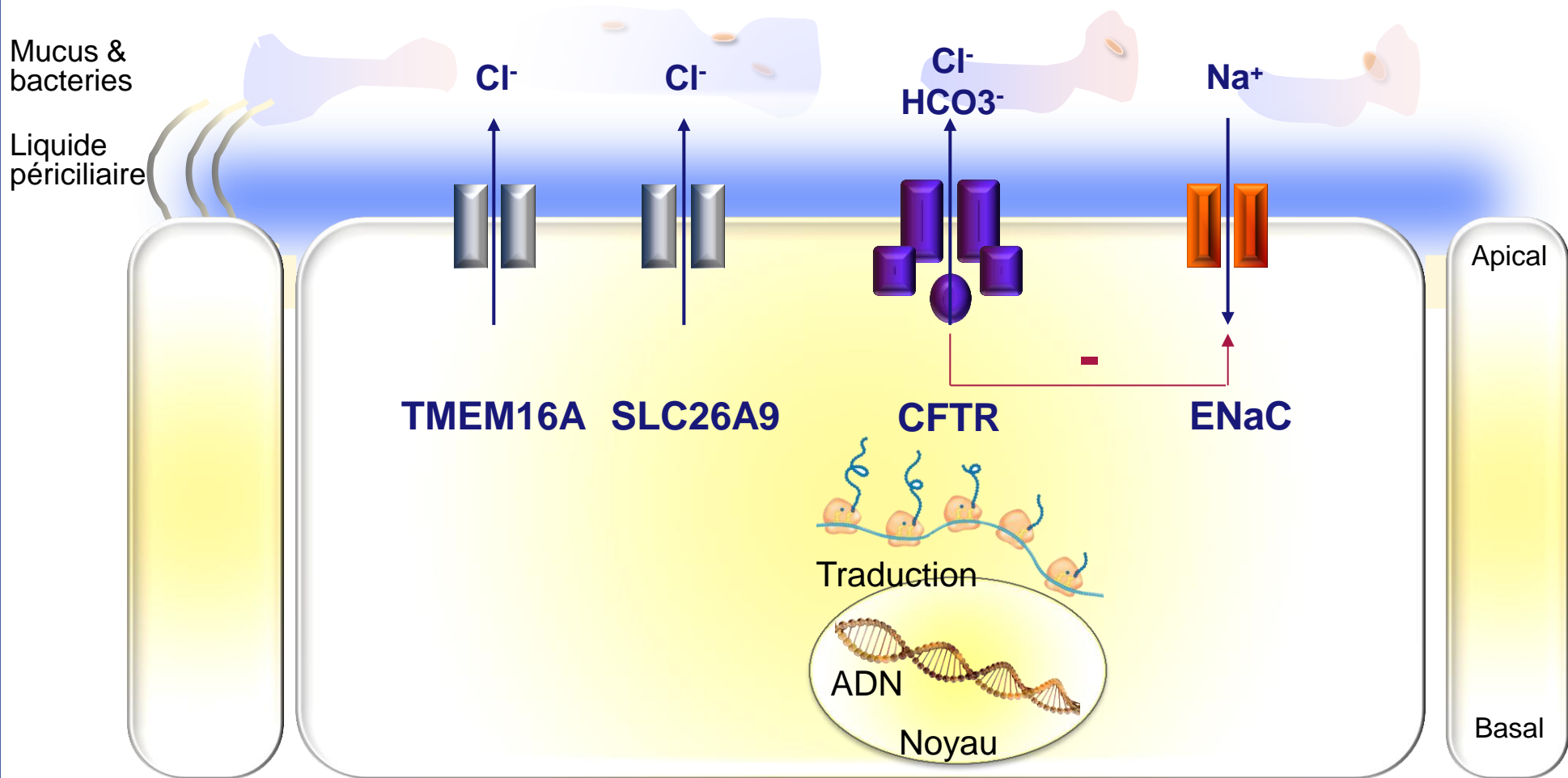
Antibiotiques



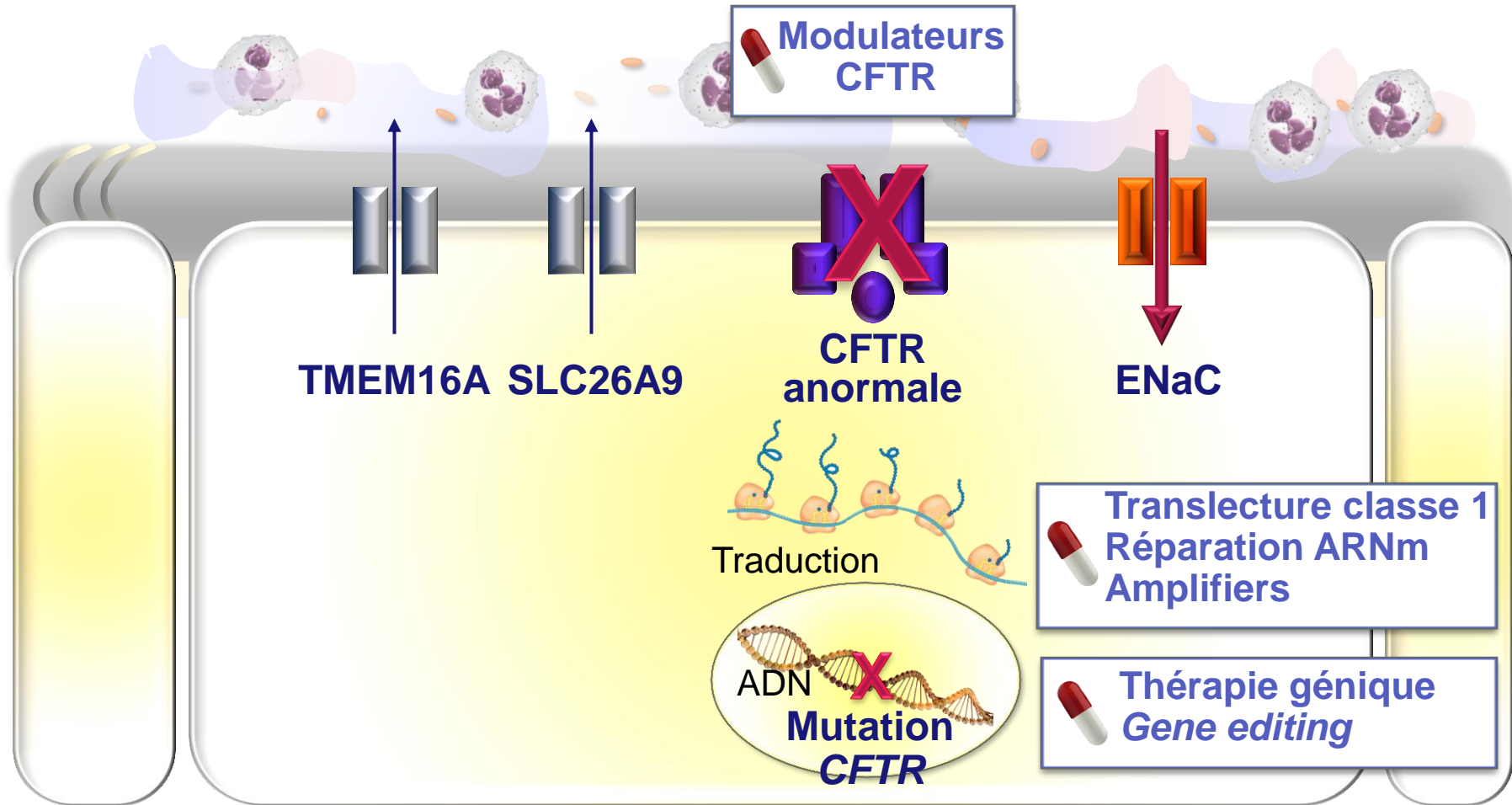
GI



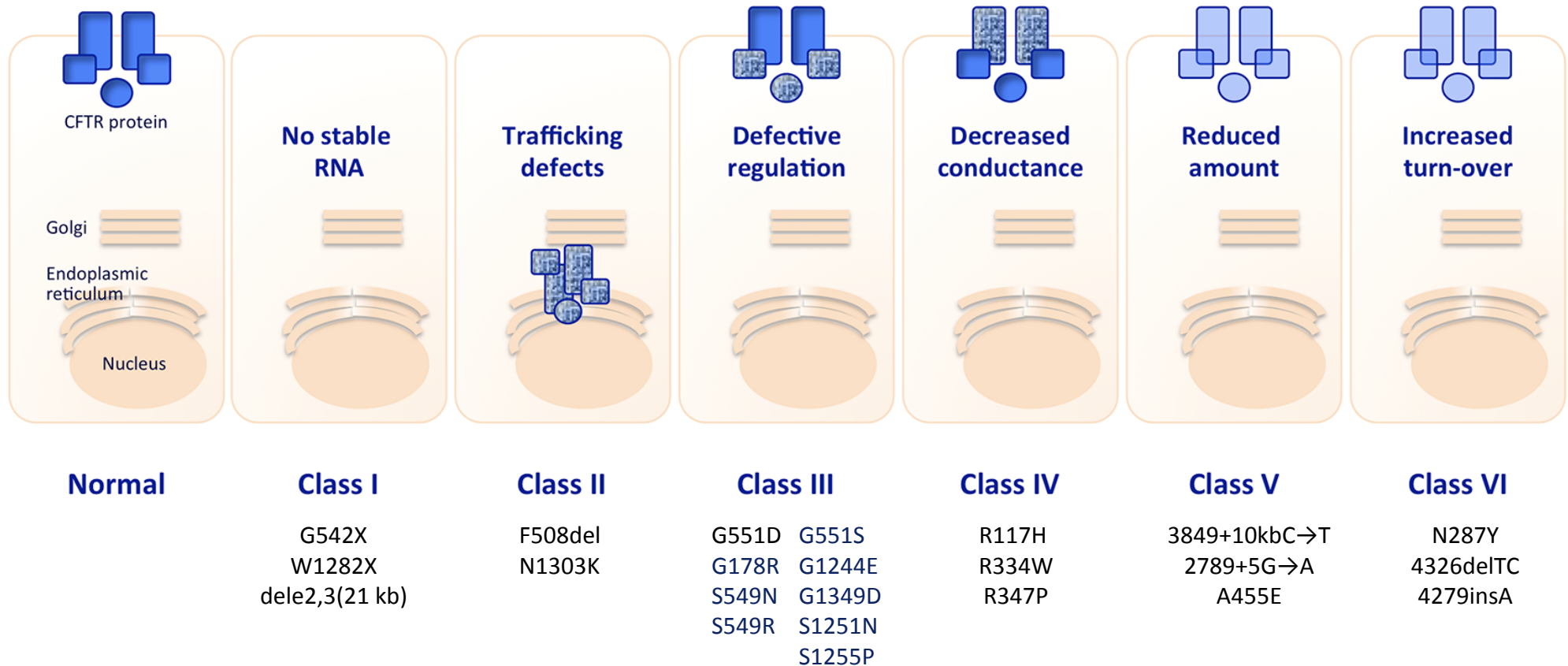
Clairance mucociliaire dans les voies aériennes



Clairance mucociliaire dans la mucoviscidose

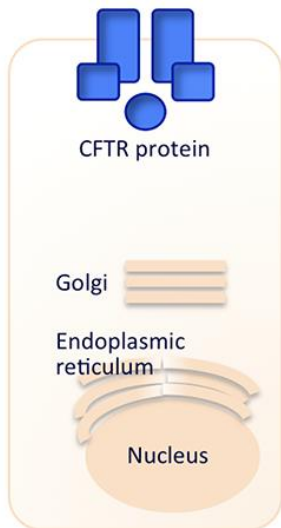


Mutations CFTR: classification



Mutations CFTR

et modulateurs de CFTR avec AMM



Normal



Class II

F508del
N1303K



Class III

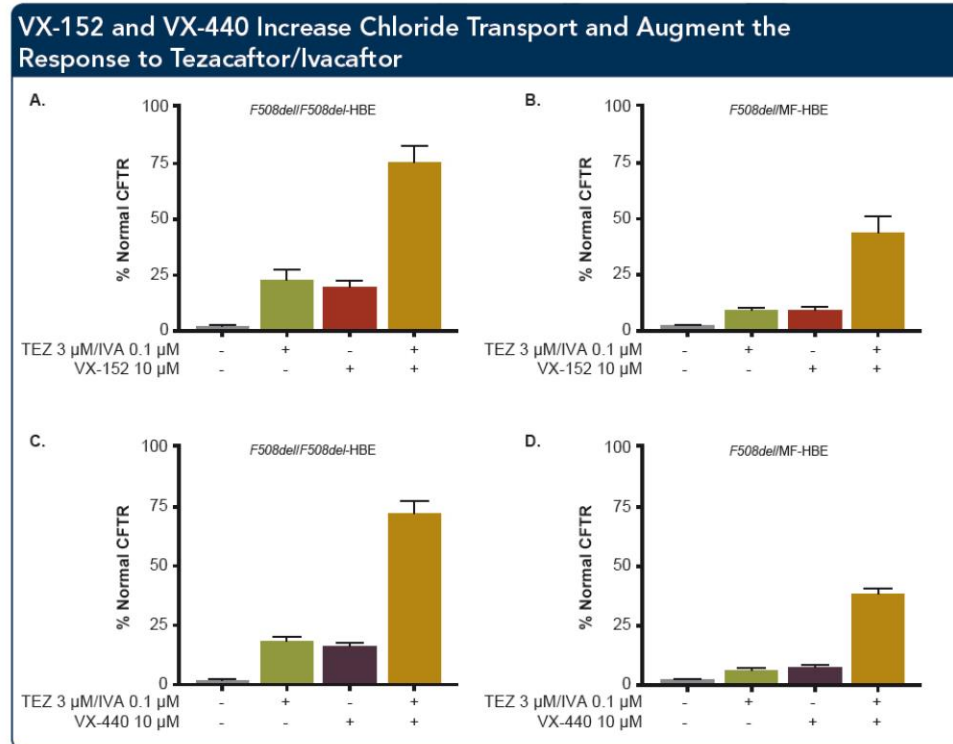
G551D G551S
G178R G1244E
S549N G1349D
S549R S1251N
S1255P

- **2012: AMM Ivacaftor (kalydeco®): mutations gating de classe 3**
 - +10% VEMS, BMI, exacerbations
 - Activité CFTR: #40% de la normale

- **2015: AMM Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®): F508del/F508del**
 - +3% VEMS, exacerbations
 - Activité CFTR: #15% de la normale

- **2018: Autorisation FDA pour Tezacaftor/Ivacaftor (Symdeko®): F508del/F508del**

Triple association: effets *in vitro*



Using chamber studies of CFTR-mediated chloride transport (mean \pm SEM) following 18 to 24 hours of treatment of cultured F508del/F508del-HBE cells (panel A and C; 5 donor bronchi) or F508del/MF-HBE cells (Panel B and D; 3 donor bronchi) with 10 μ M VX-152 or 10 μ M VX-440 alone or in combination with 3 μ M TEZ and 0.1 μ M IVA. The minimum function CFTR alleles included G542X (2 donors), and 3905InsT (1 donor), which prevent the synthesis of full-length CFTR. CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; HBE, human bronchial epithelial; IVA, ivacaftor; MF, minimal function; SEM, standard error of the mean; TEZ, tezacaftor.

Meilleure efficacité *in vitro* sur cellules HBE-F508del/fonction minimale que tezacaftor/ivacaftor sur cellules HBE-F508del/F508del

Triple association: études de Phase 2

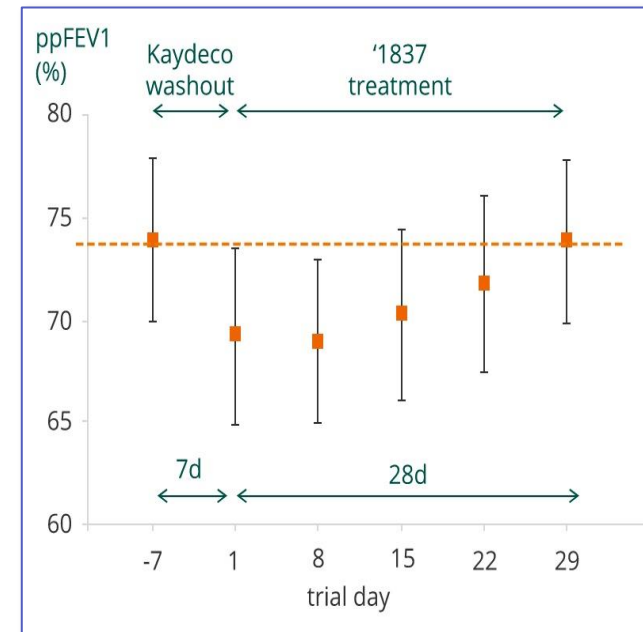
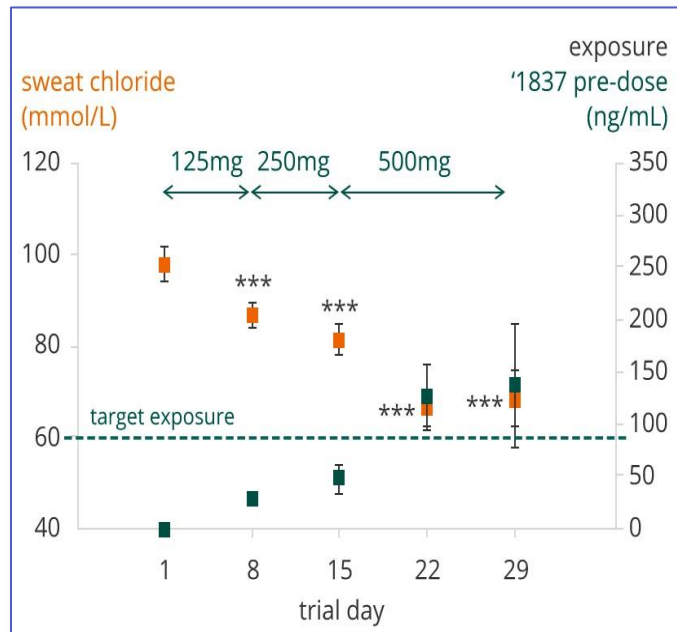
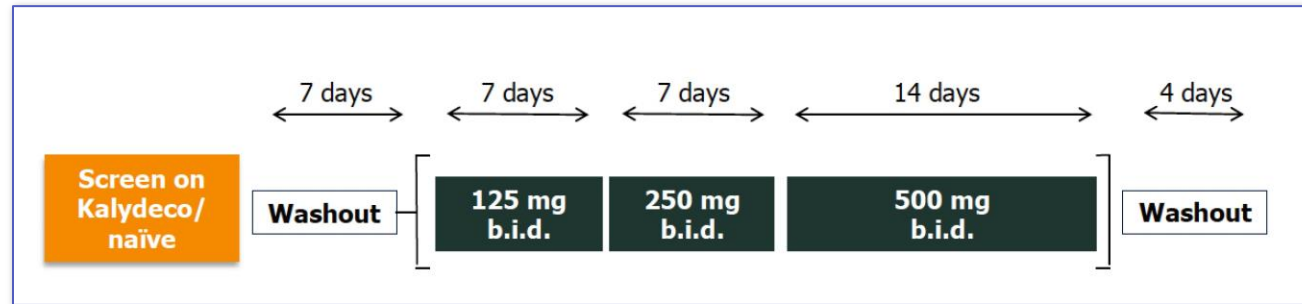
Etude randomisée contre placebo chez 63 patients F508del/fonction minimale: VX-659 en association tezacaftor/ivacaftor. Bonne tolérance.

VX-659 in F508del/Min Patients		
Mean Absolute Within-Group Change From Baseline Through Day 29*	Mean Absolute Within-Group Change in ppFEV ₁ (percentage points)	Mean Absolute Within-Group Change in Sweat Chloride (mmol/L)
Triple placebo	+0.3 (p=0.9053)	+2.9 (p=0.5338)
VX-659 (80mg QD) + tezacaftor (100mg QD) + ivacaftor (150mg q12h)	+10.2 (p=0.0004)	-45.8 (p < 0.0001)
VX-659 (240mg QD) + tezacaftor (100mg QD) + ivacaftor (150mg q12h)	+11.6 (p < 0.0001)	-43.7 (p < 0.0001)
VX-659 (400mg QD) + tezacaftor (100mg QD) + ivacaftor (150mg q12h)	+13.3 (p < 0.0001)	-51.4 (p < 0.0001)

* all p-values are within group p-values based on mixed effect models; values expressed as 'Through Day 29' are the average of Day 15 and Day 29 measures

Essais de phase 3 avec TEZ/IVA et VX-659 ou VX-445 planifiés

Etude de phase 2 du potentiateur GLPG1837

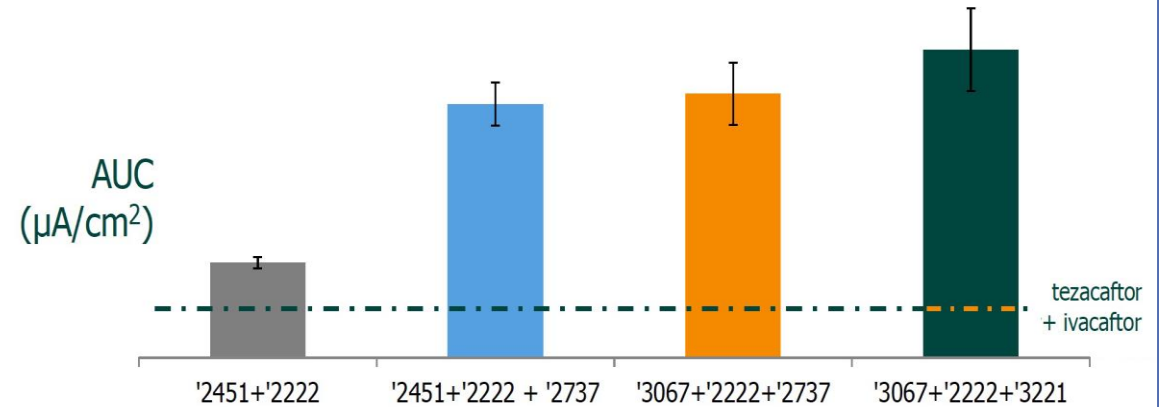


Développement d'une triple association de modulateurs de CFTR

Preclinical	Ph1	Ph2
Potentiator '2451		
Potentiator '3067		
C1 corrector '2222		
C1 corrector '2851		
C2 corrector '2737		
C2 corrector '3221		

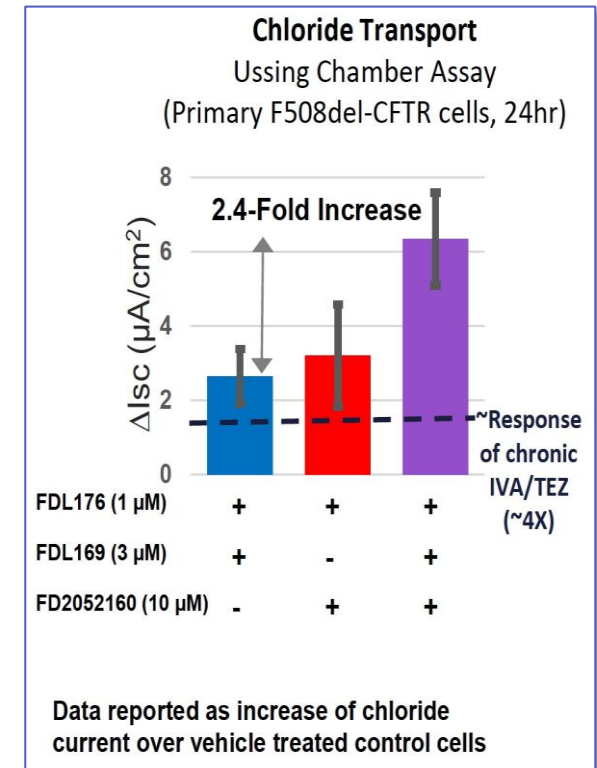
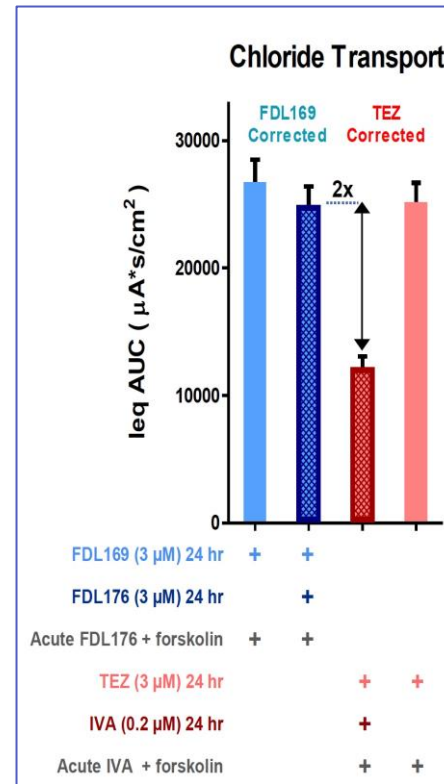
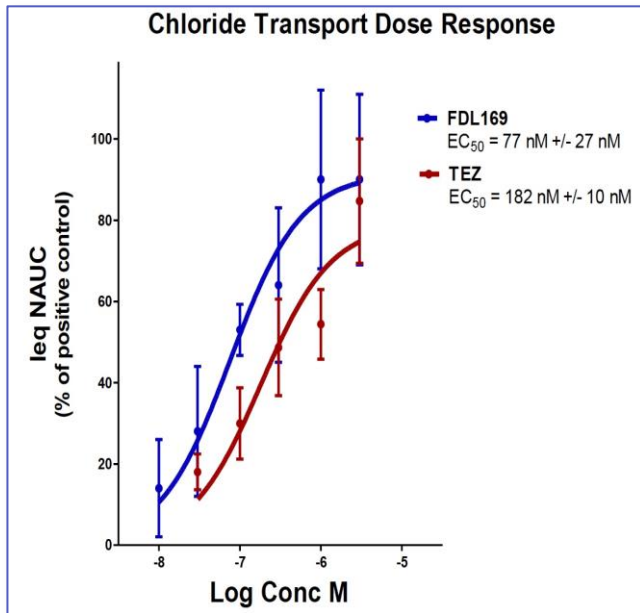
CF triple combinations

HBE assay with homozygous F508del cells



Essais cliniques en cours ou annoncés évaluant ces modulateurs de CFTR dans la mucoviscidose

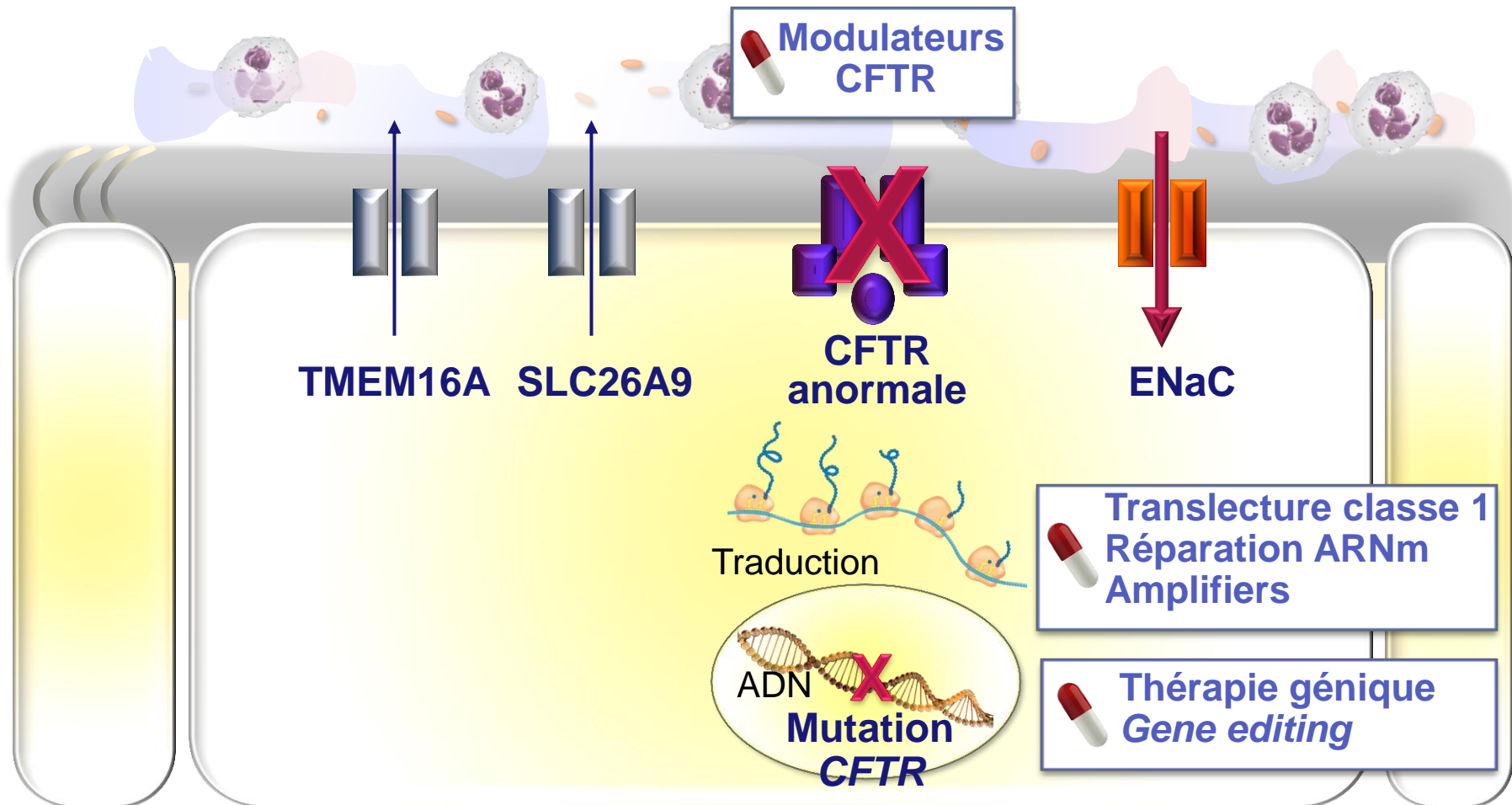
Evaluation *in vitro* du potentiateur FDL176 et des correcteurs FDL169 et FD205216



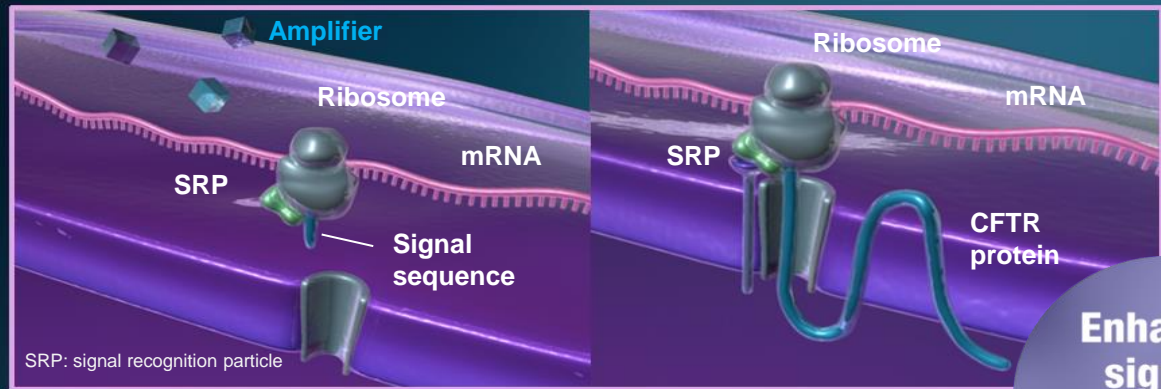
In vitro dans ç HBE F508del/F508del, efficacité de FDL169/FDL176 plus importante que Teza/Iva

FDL176 et FDL169 en cours d'évaluation dans des essais de phase 2 dans la mucoviscidose

Clairance mucociliaire dans la mucoviscidose



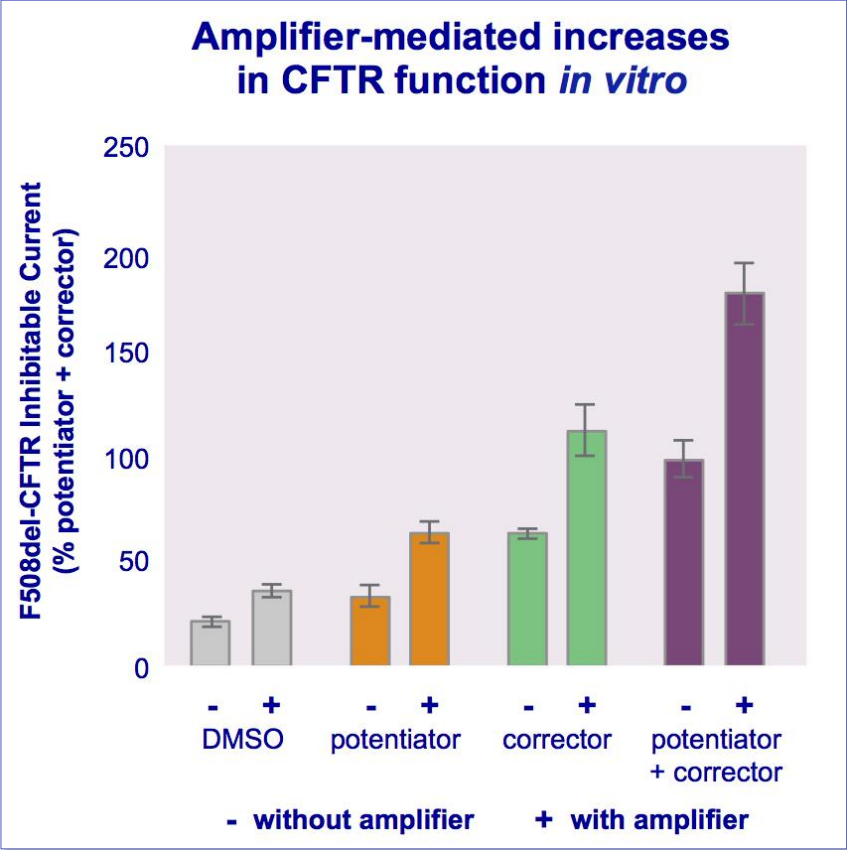
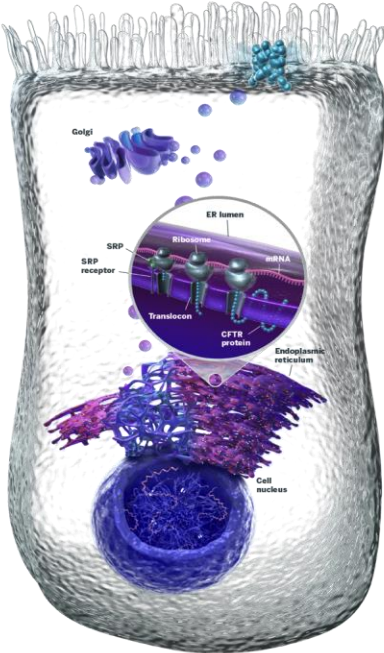
Amplifier PTI-428 et traduction de l'ARNm CFTR



Enhances
signal-
sequence
targeting

- La traduction de l'ARN CFTR serait augmentée par l'amélioration de la reconnaissance entre la particule de reconnaissance du signal et la séquence signal
- La dégradation du CFTR mRNA serait diminuée et la synthèse de la protéine CFTR augmentée

Développement de l'amplifier PTI-428



Amplifier PTI-428: résultats cliniques préliminaires

- Etude de phase 2 randomisée contre placebo chez 24 patients adultes F508del/F508del sous lumacaftor/ivacaftor: PTI-428 ou placebo: 50 mg/j pendant 28 jours
- Bien toléré
- Pas d'interaction avec lumacaftor/ivacaftor
- VEMS: Gain absolu de 5.2 % ($p < 0.05$)
- Augmentation de la protéine CFTR mature sur brossage nasal
- **Mars 2018: : FDA label "breakthrough therapy"**

Prochaines études:

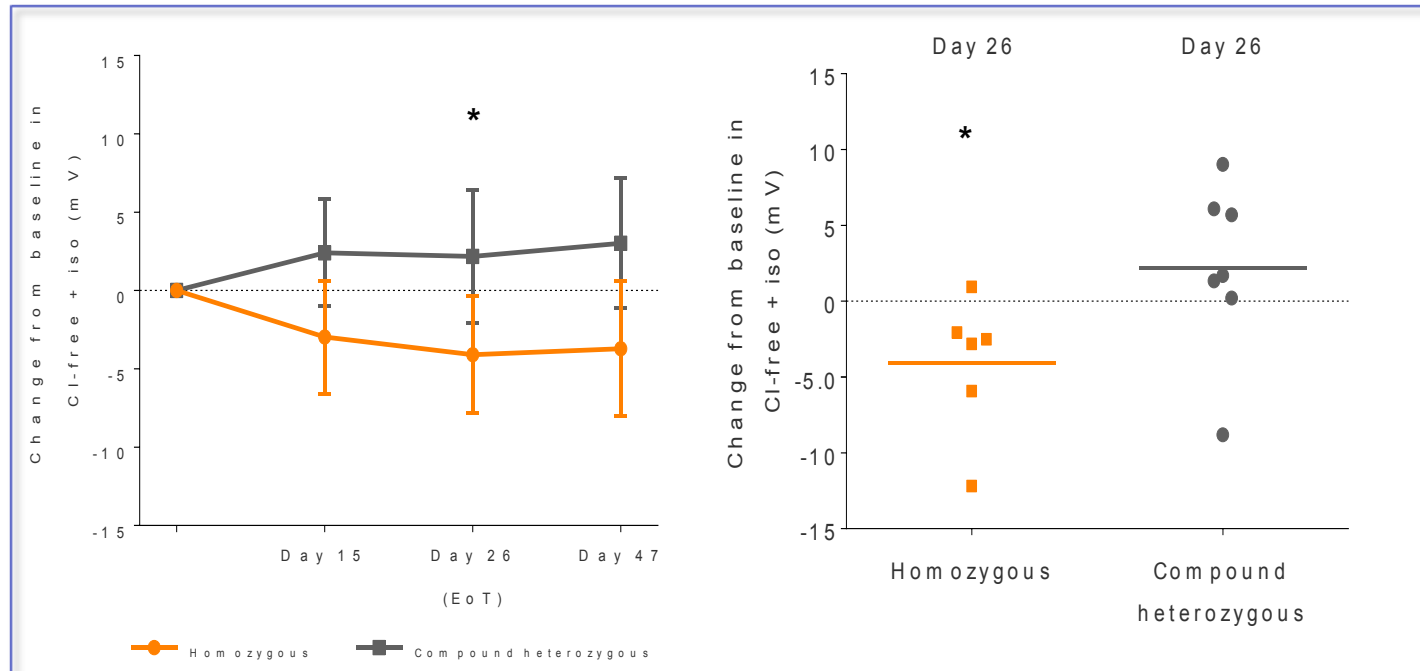
- Correcteur PTI-801 chez patients sous lumacaftor/ivacaftor
- Combinaisons: PTI-428, PTI-801 et le potentiateur PTI-808

Eluforsen (QR-010): Oligonucléotide antisense pour corriger la mutation F508del

- Mécanisme incomplètement compris
- ARN simple brin de 33 oligonucléotides
- Pas de vecteur
- Insertion des 3 bases délétées au niveau de l'exon 10 de l'ARNm CFTR-F508del
- Voie inhalée

Etude Preuve de concept:

- 7 patients F508del/F508del, 7 patients F508del/-
- 12 administrations nasales sur 4 semaines
- Pas de placebo

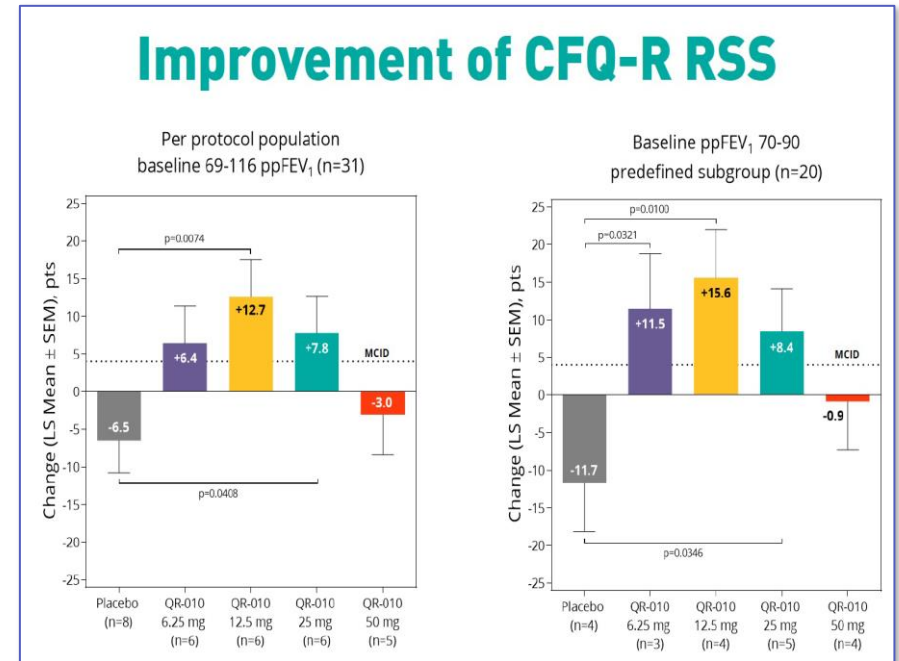
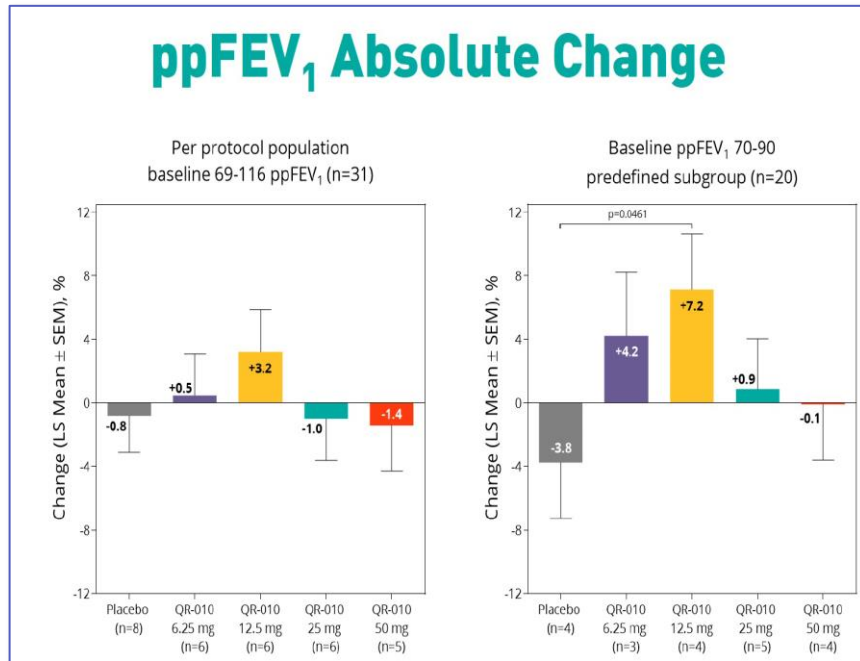


(Eluforsen) QR-010: Oligonucléotide antisense pour corriger la mutation F508del

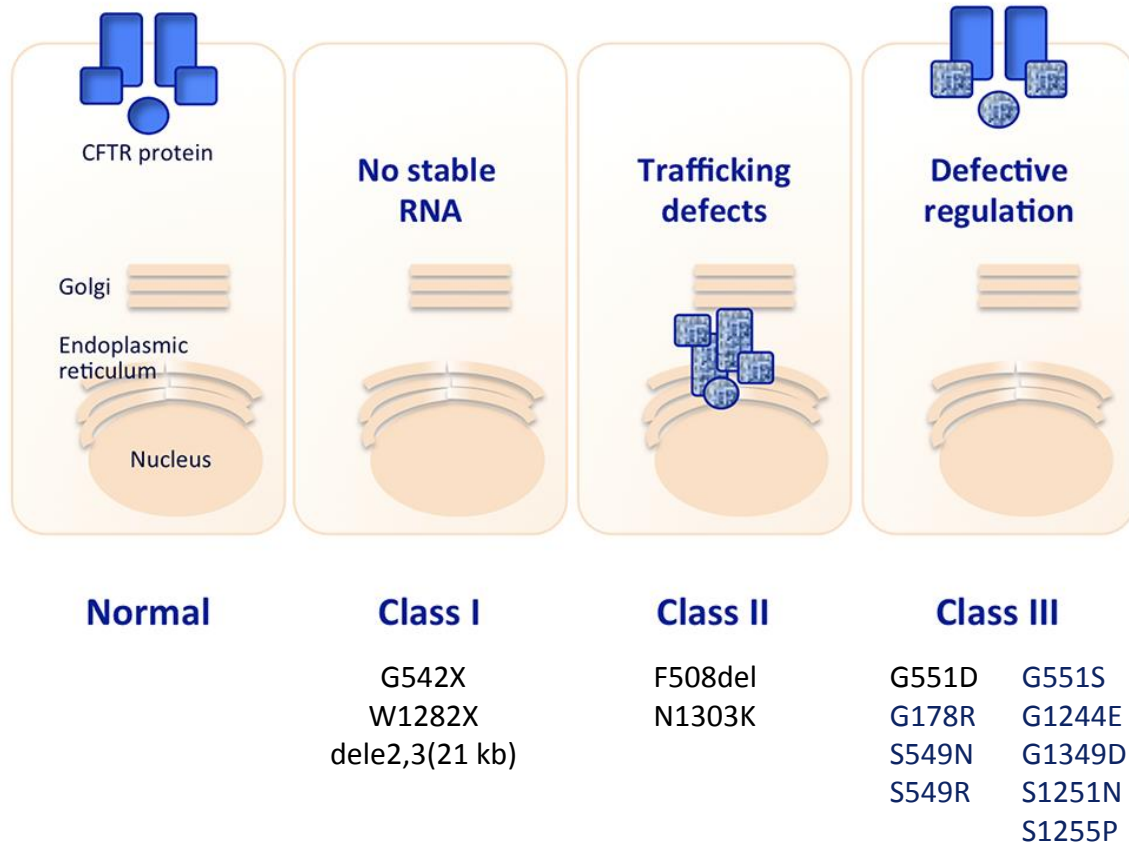
Etude de Phase 2 de tolérance et efficacité

- Etude multicentrique, randomisée, contre placebo
- Patients CF ≥ 18 ans, VEMS $\geq 70\%$, sans modulateur de CFTR
- 23 patients sous traitement actif (6,25 à 50 mg) et 9 patients sous placebo, 2 inhalations sur 4 sem
- Critère principal: sécurité et tolérance; critères exploratoires d'efficacité

Traitement bien toléré



Mutations CFTR et modulation de CFTR

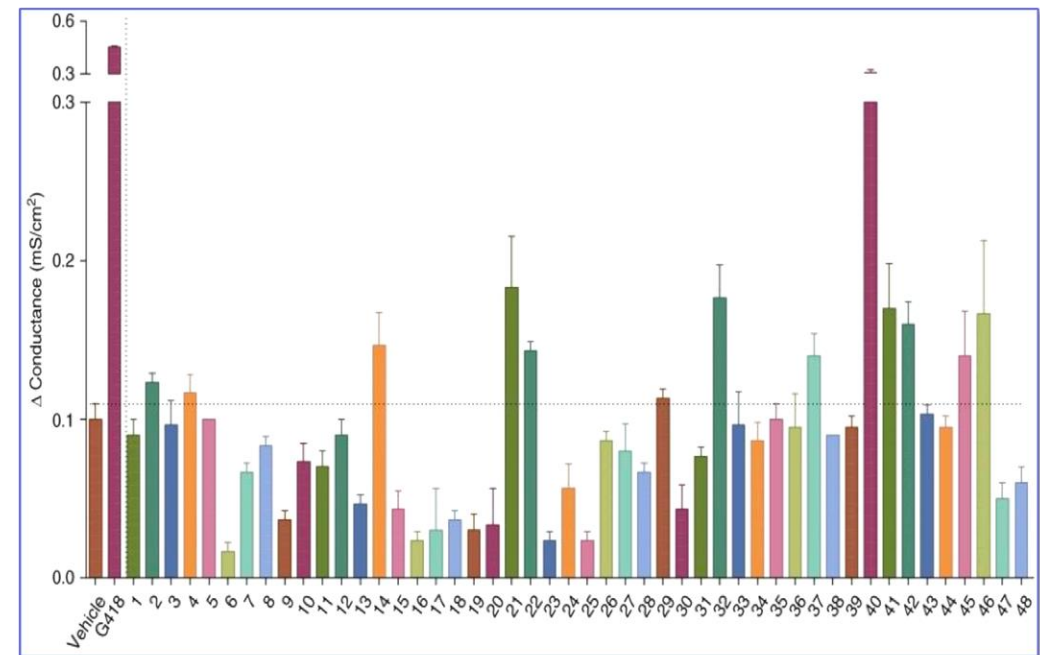
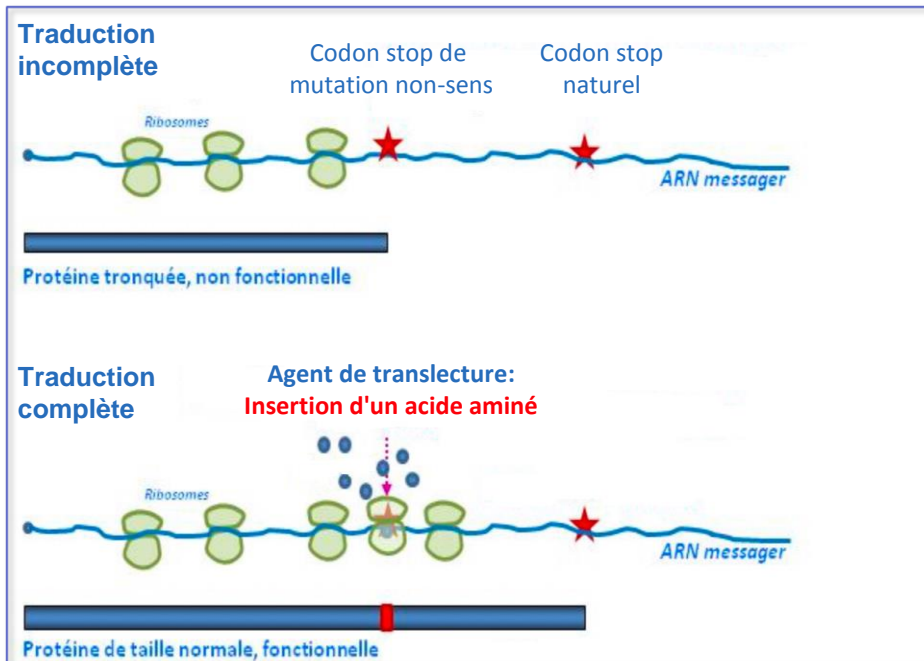


Mutations de classe 1

- 5-10% des mutations CFTR
- Protéine tronquée, le plus souvent non fonctionnelle
- ARNm en faible quantité: instables et dégradés par voie *nonsense-mediated decay*

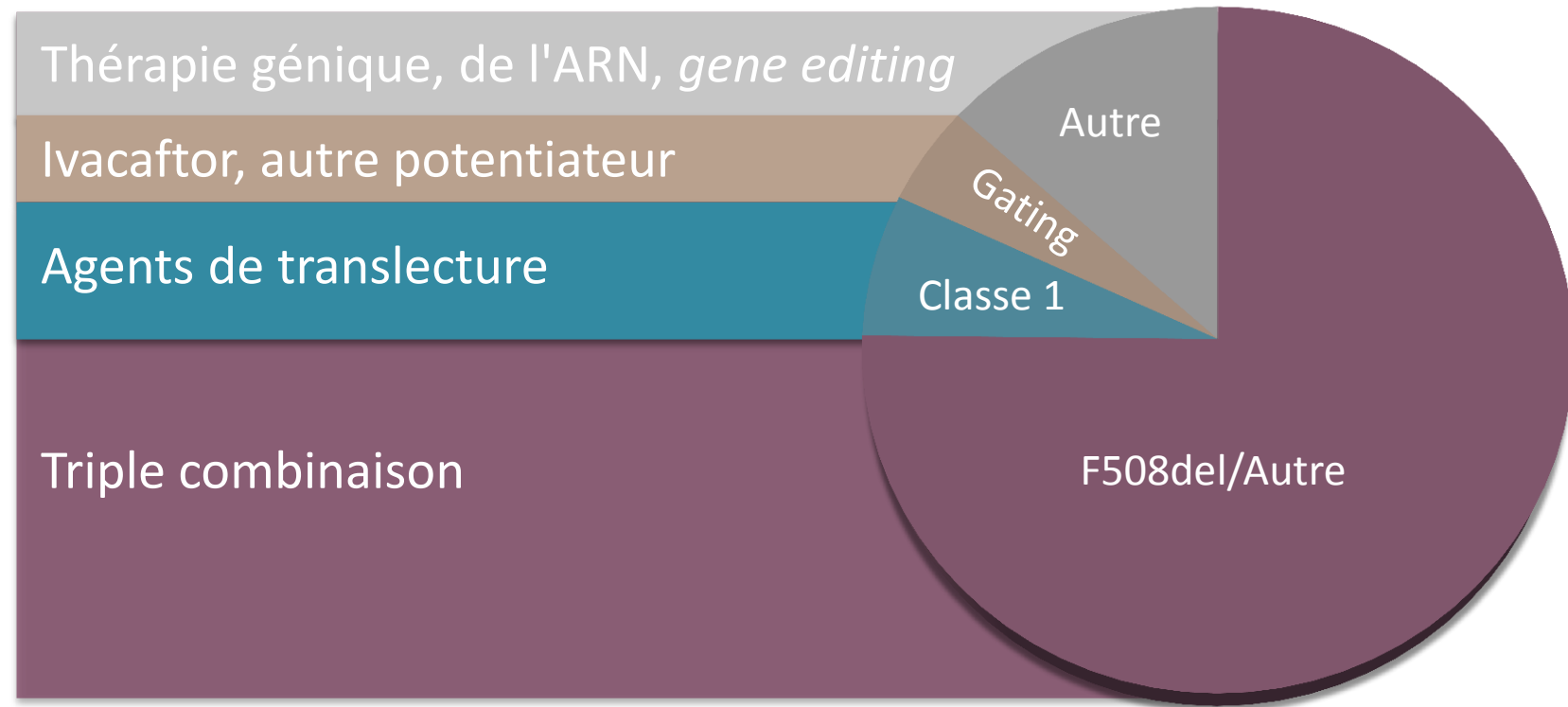
Correction des mutations non-sens aboutissant à un codon d'arrêt prématuré

- Agents de translecture en développement
- Augmentation de l'efficacité des agents de translecture: potentiateurs, correcteurs, amplifiurs ou modulation de voie *nonsense-mediated decay*

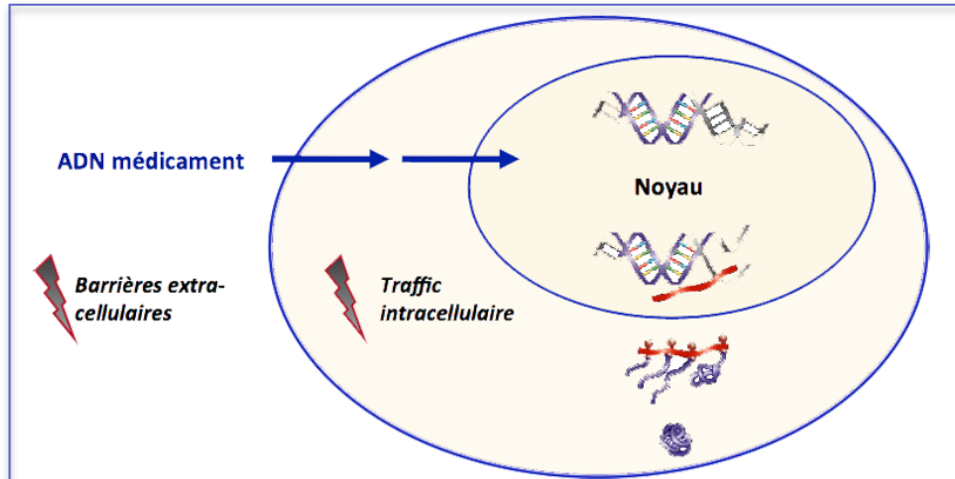


Eloxx Pharma: ELX-02: essai de phase 1

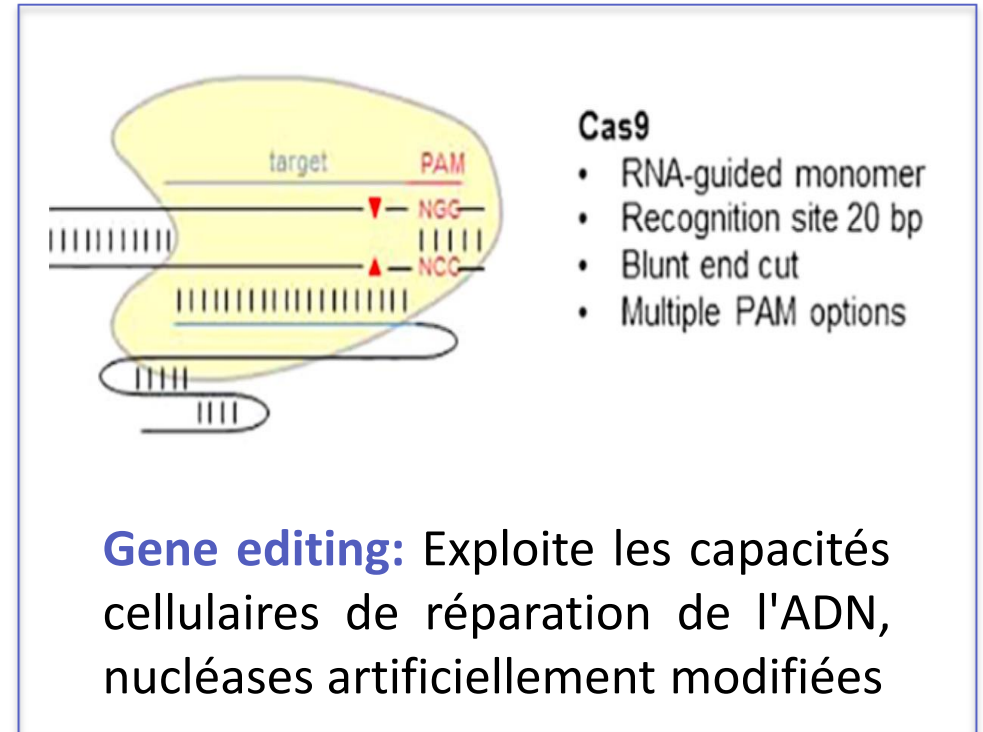
Possibles futurs traitements personnalisés



Thérapie génique et *gene editing*



Thérapie génique: addition de cDNA, répétition des administrations, non mutation spécifique



Gene editing: Exploite les capacités cellulaires de réparation de l'ADN, nucléases artificiellement modifiées

Questions en suspens:

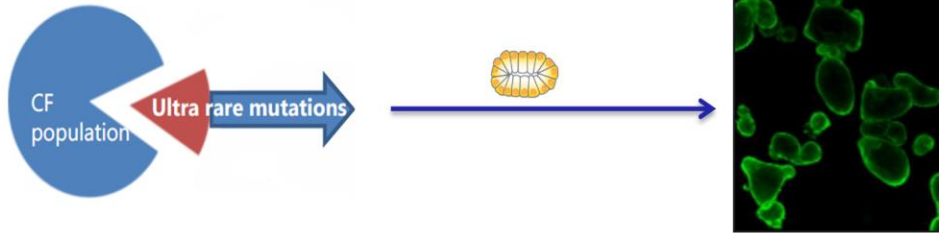
- Voie d'administration
- Identification des cellules à cibler
- Optimisation du vecteur
- Ciblage et entrée dans les cellules
- Trafic intracellulaire et entrée dans le noyau

Utiliser des tests *in vitro* pour prédire l'efficacité: Projet HIT-CF

1.

Collect 500 biopsies from European CF-patients

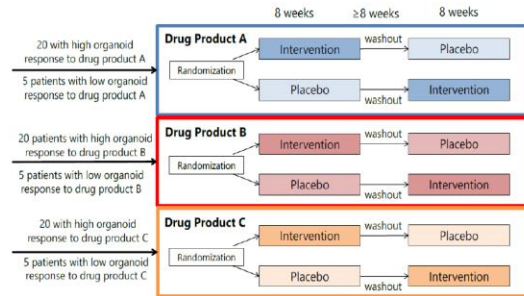
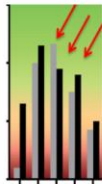
Test drugs of three pharmaceutical companies on these organoids



2.

Select the best responders per drug

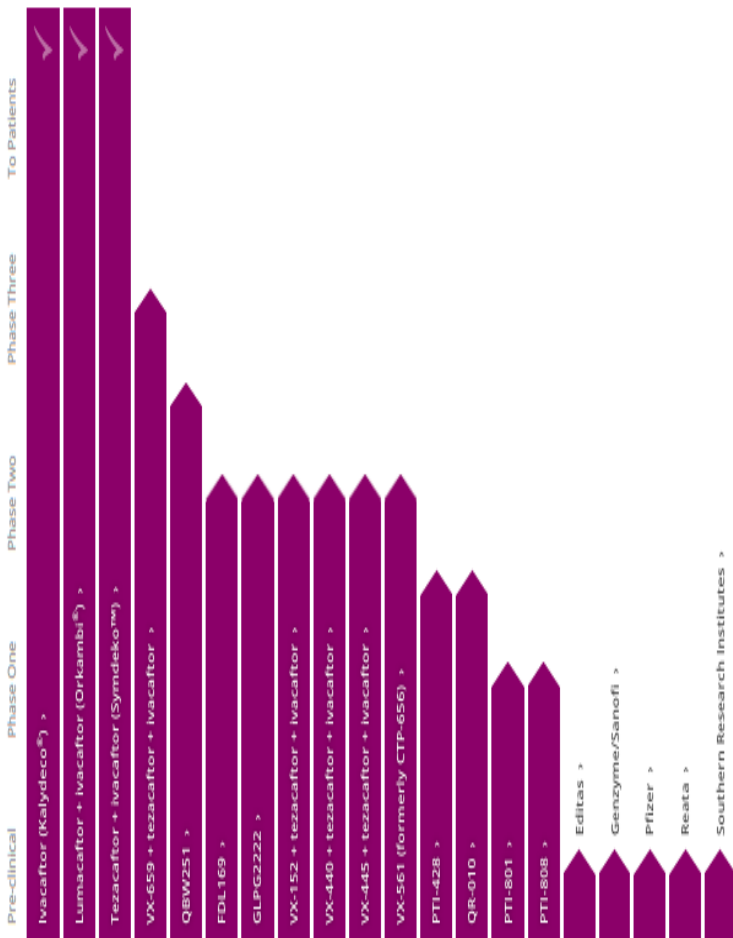
Execute 3 double-blinded, placebo-controlled cross-over clinical trials



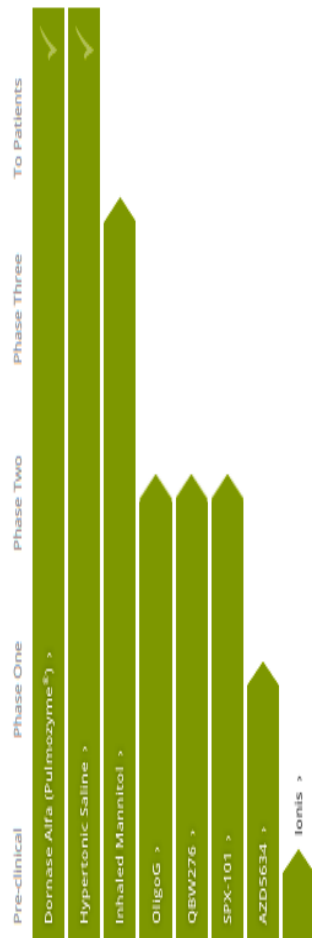
CF-organizations	
Laboratories	
Pharma	
Support	

Molécules en développement

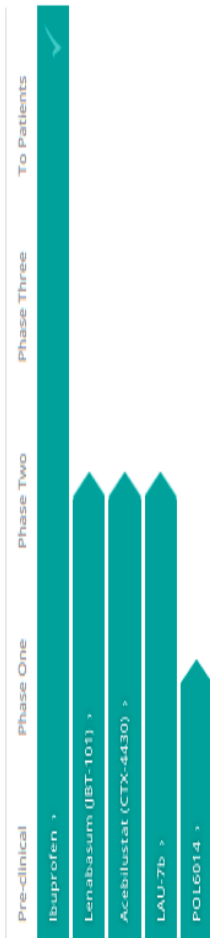
Restauration fonction CFTR



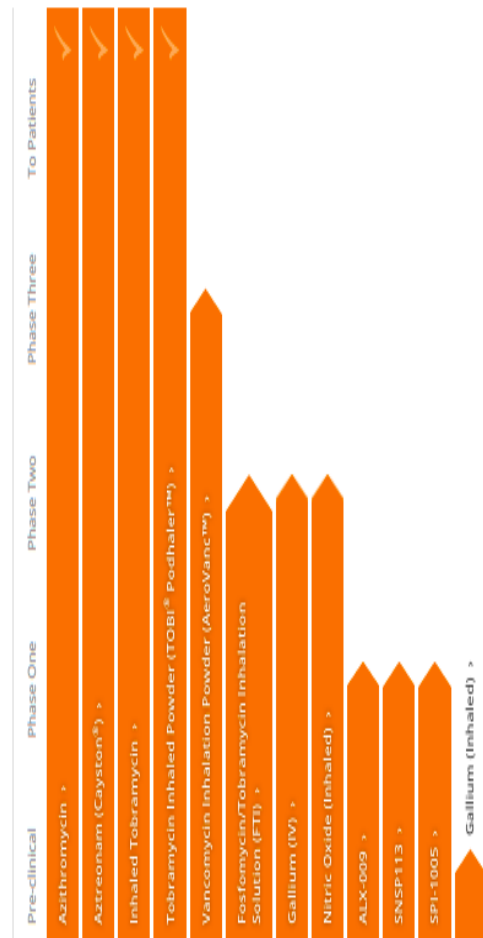
Mucolytiques



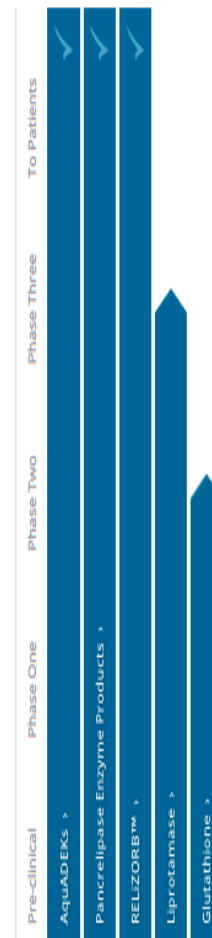
Anti-infl.



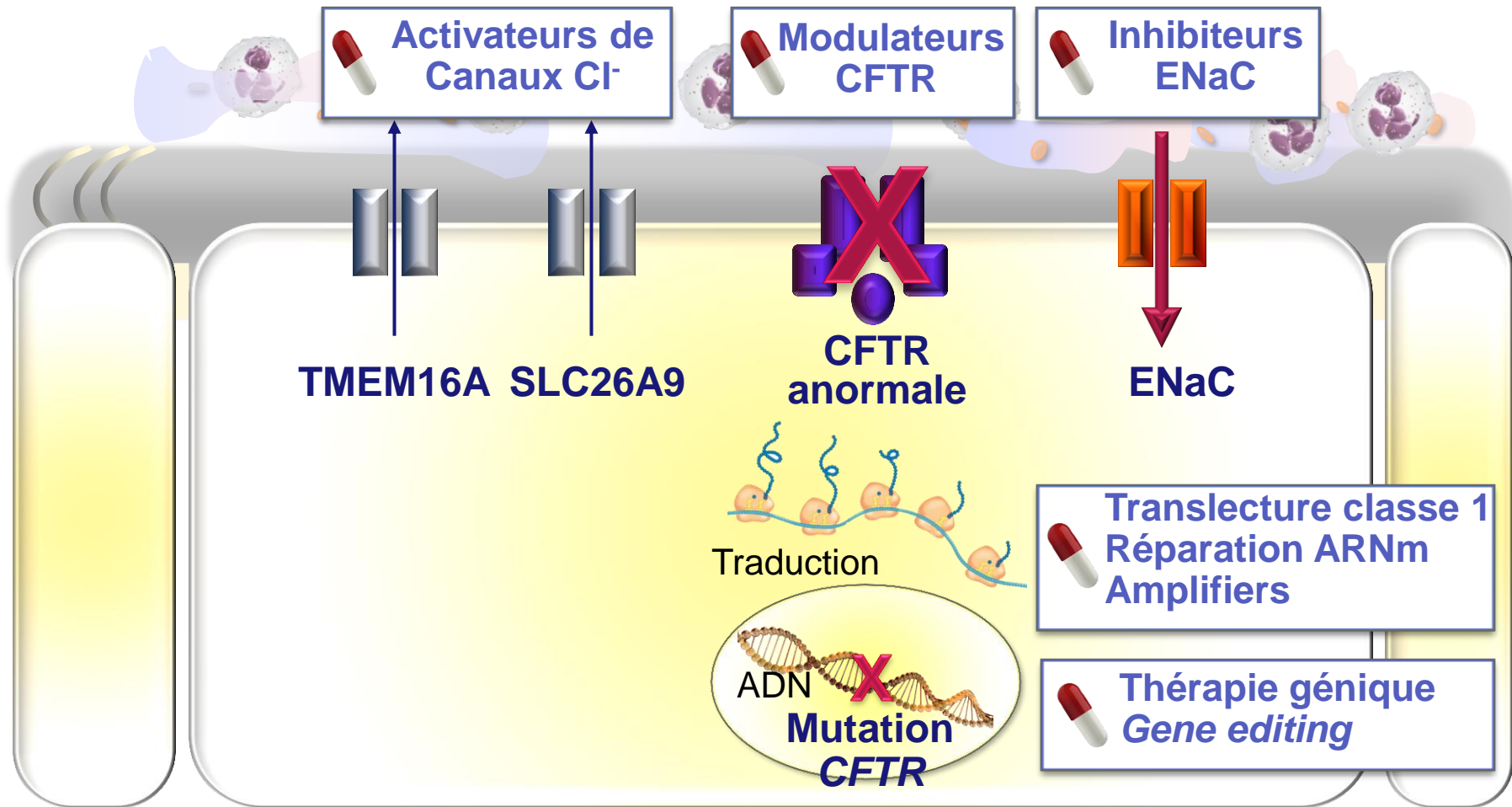
Antibiotiques



GI

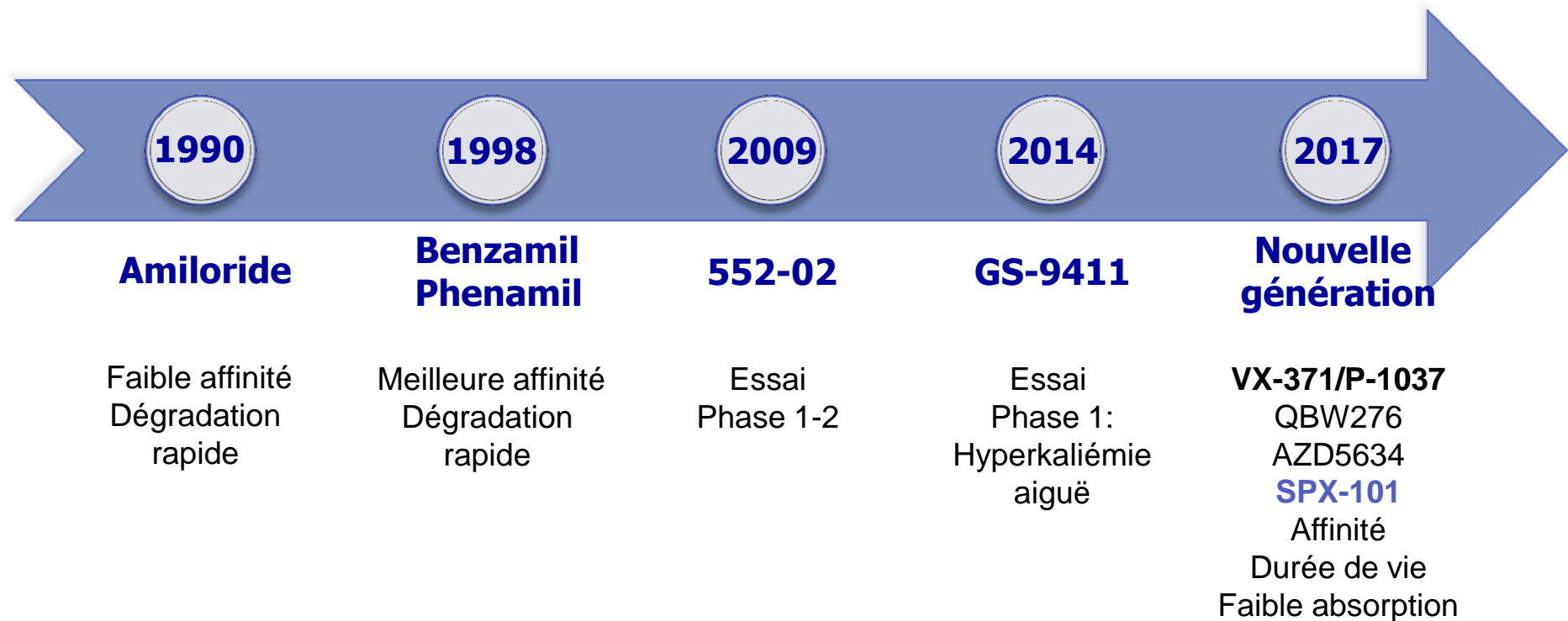


Clairance mucociliaire dans la mucoviscidose



Inhibiteurs d'ENaC

Voie inhalée



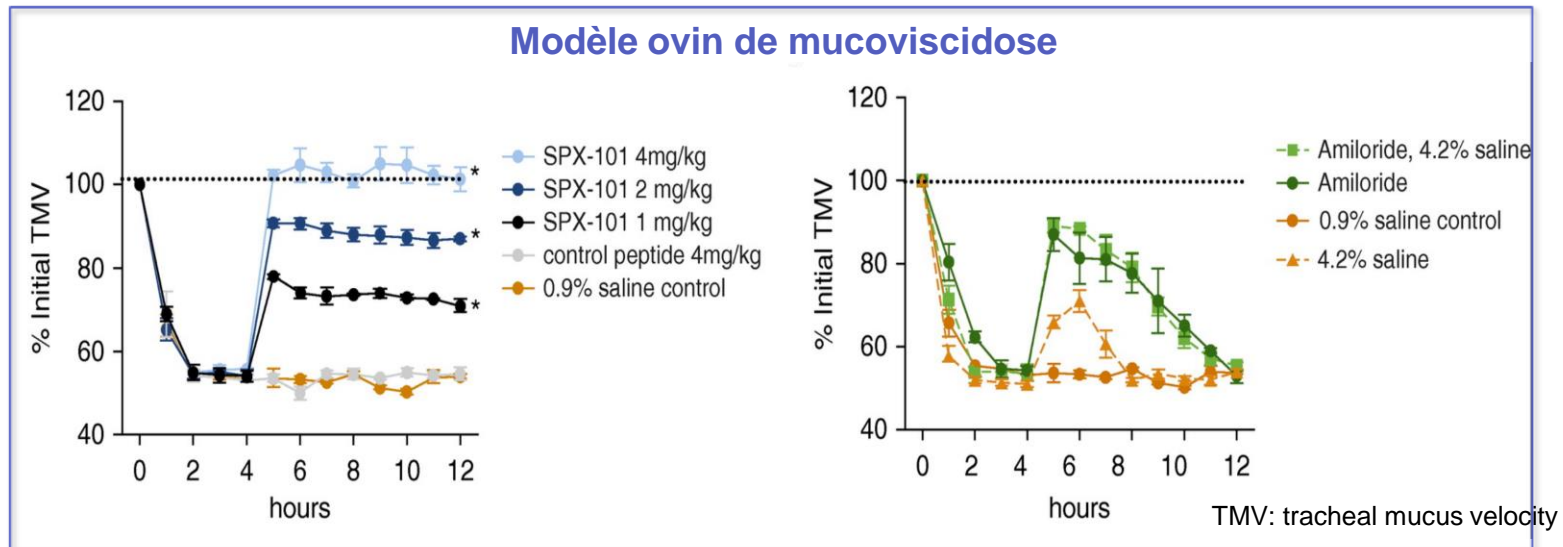
SPX-101, inhibiteur d'ENaC et nouveau mécanisme d'action

SPLUNC1:

- Sécrété par cellules épithéliales voies aériennes
- Régulateur autocrine d'ENaC,
- Agit par internalisation des 3 sous-unités
- Action pH dépendante perdue dans milieu acide CF

SPX-101:

- Peptide analogue de SPLUNC-1
- Insensible au pH
- *In vitro*, diminue le courant lié à ENaC



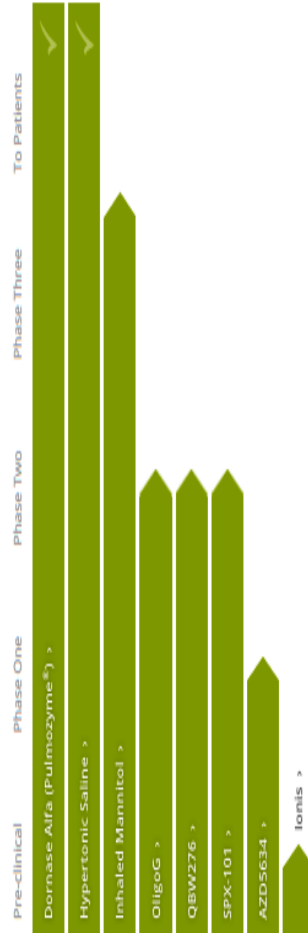
SPX-101 bien toléré chez volontaires sains, essai de phase 2 en cours dans la mucoviscidose

Molécules en développement

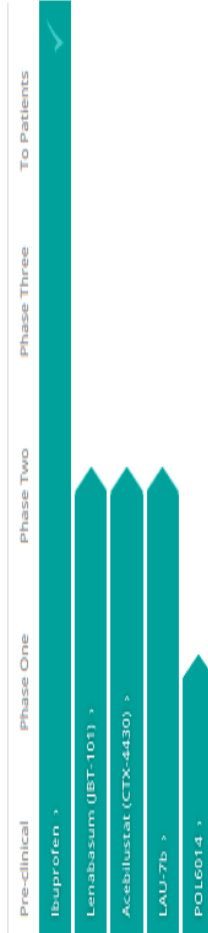
Restauration fonction CFTR



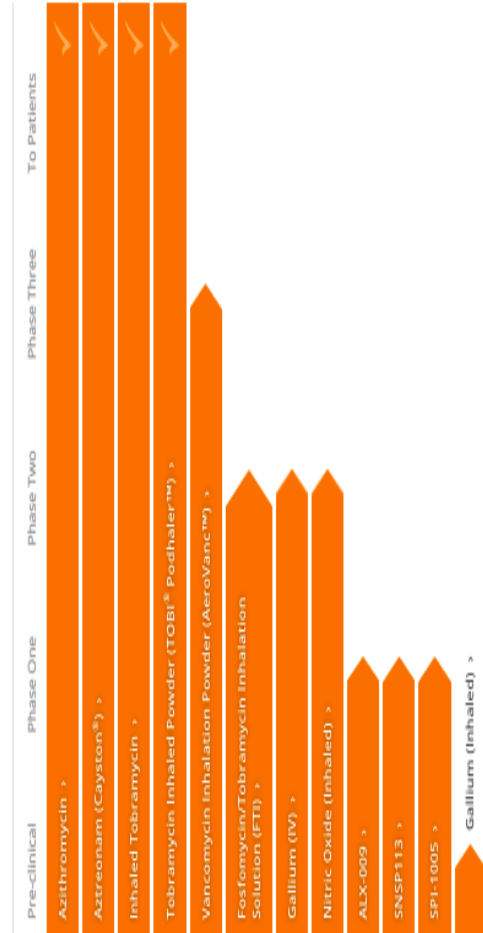
Mucolytiques



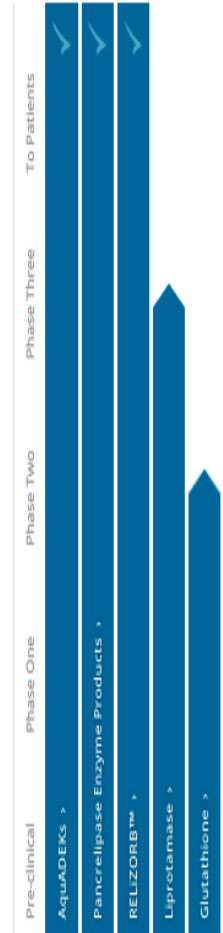
Anti-infl.



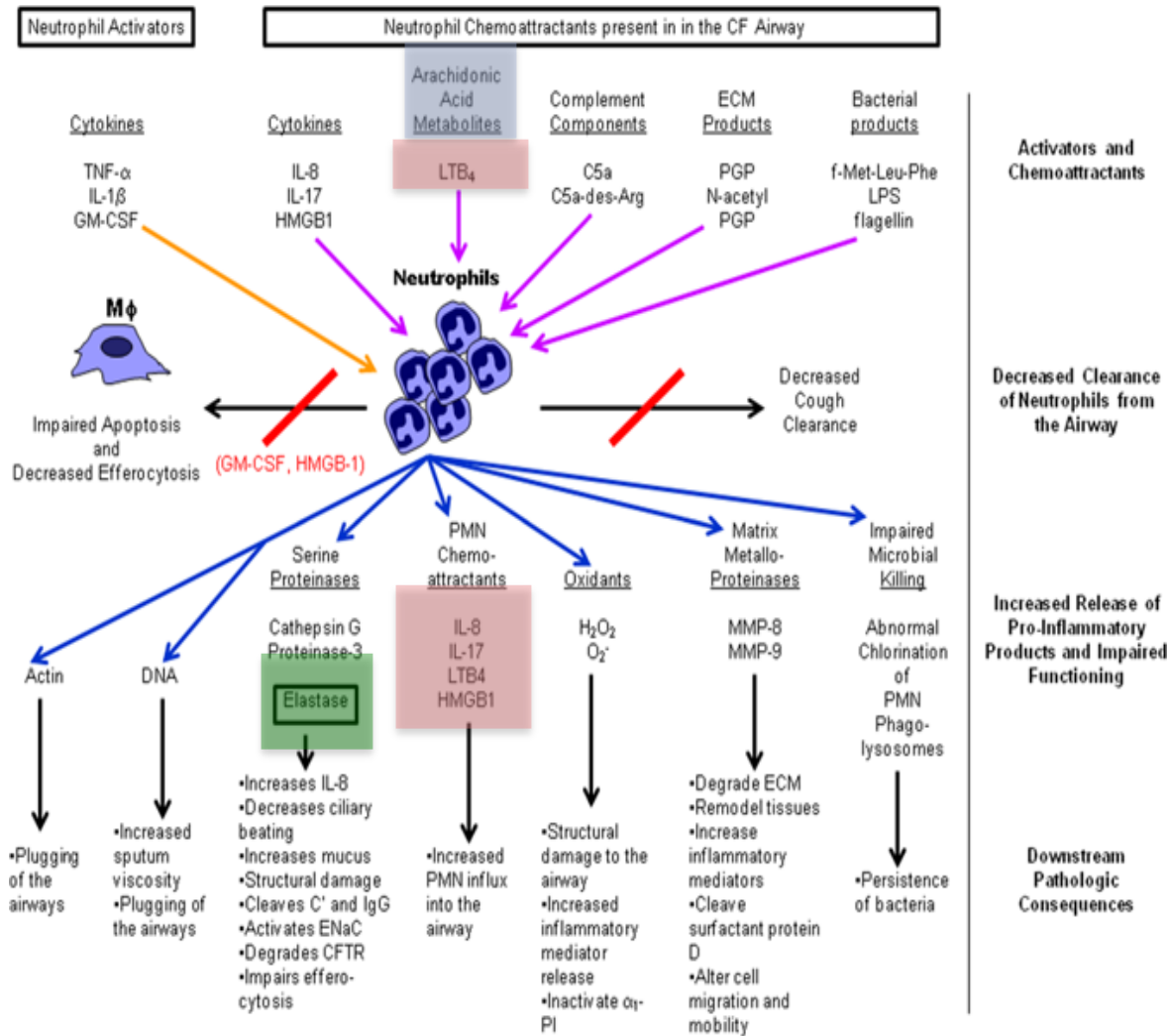
Antibiotiques



GI



Cibles des anti-inflammatoires en développement



Inhibiteur LTA4 hydrolase:
acebilustat

Inhibiteurs de NE: POL60-14,
CHF6333

Résolution de l'inflammation:
Lenabasum: agoniste
cannabinoid receptor type 2;
fenretinide: dérivé du rétinoïde

Inhibiteur de kinase
dépendante des cyclines:
roscovitine

Inhibiteur PDE3, PDE4: RPL554

Quid des futures études de phase 3?

- Placebo ou comparateur actif?
 - Placebo acceptable?
 - Comparateur actif: nombre de patients; coût
 - FDA Draft Guidance en Dec 2017: "multi-sponsored trials"
- Wash-out de drogue active
- Durée d'étude
- Capacité des sites
- Demandes des agences réglementaires et ce qui est acceptable par les patients

Beaucoup de molécules...
Peu de patients

JOURNÉES SCIENTIFIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE
LYON 5-7 AVRIL 2018

Gène Anormal



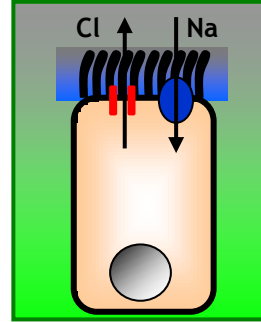
Thérapie génique

Protéine Anormale



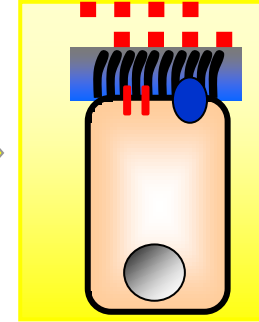
Thérapie Protéique

**Anomalie transport Ionique
Sécrétions mucus**



**Transport ionique
Clairance
Mucociliaire**

Inflammation & Infection



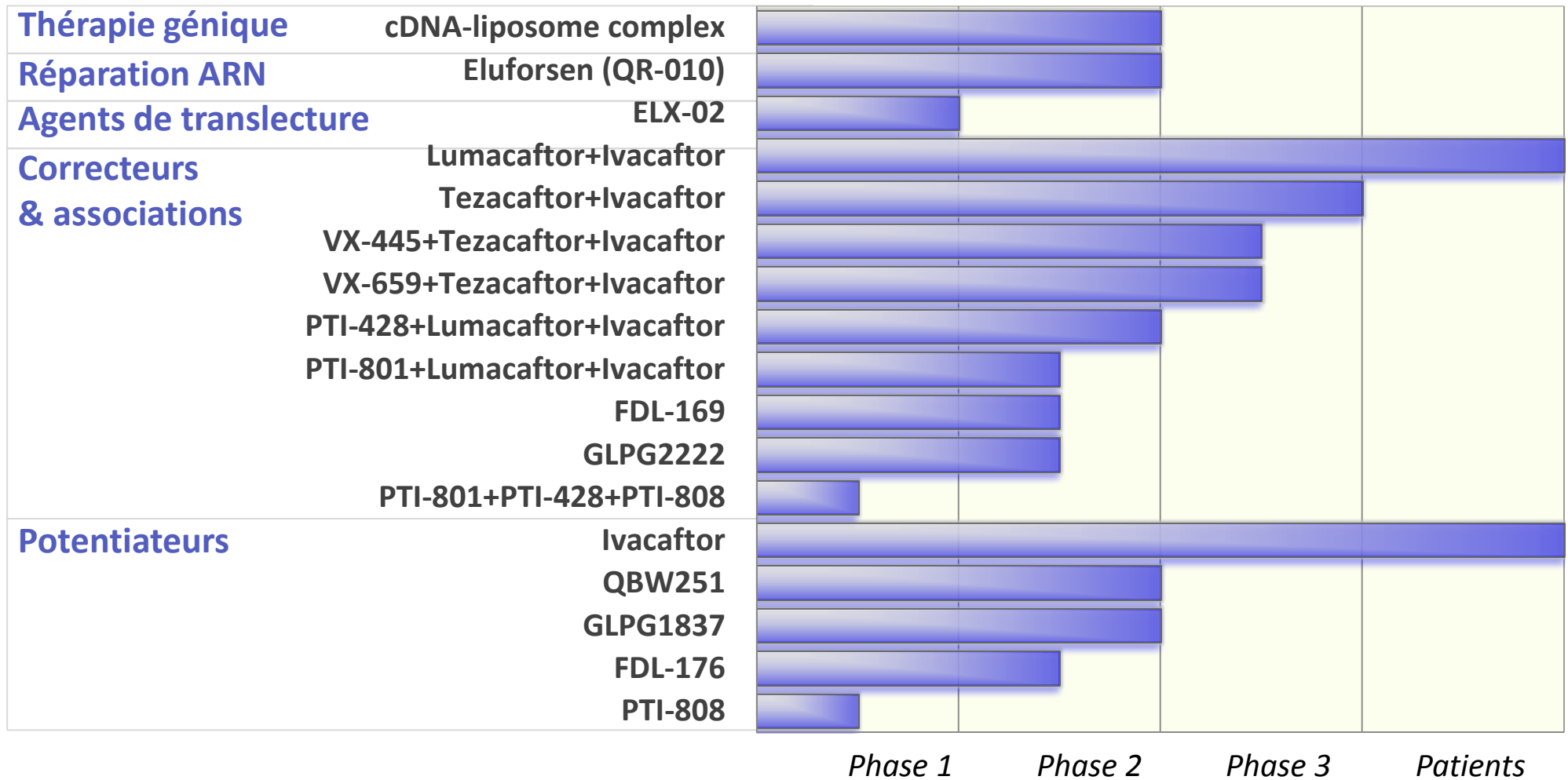
**Anti-inflammatoire
Anti-infectieux**

Insuffisance respiratoire



Transplantation

Synthèse des différentes approches pour corriger CFTR



**Nombre de patients suivis
ECSF-CTN (43 sites)**

17 500 patients

Taux de participation des patients
aux essais cliniques industriels
ECSF-CTN

**700 à 875 patients
(4-5%)***

Complexité essais => capacité recrutement ?

- Nombre d'essais en cours en compétition
- Patients traités par molécules disponibles
- Critères inclusion/exclusion trop stricts

350 à 400 patients

Au cours de l'essai
Echec screening ($\approx 8\%$)*
Abandon d'étude ($\approx 4\%$)*

**310 à 350
patients**

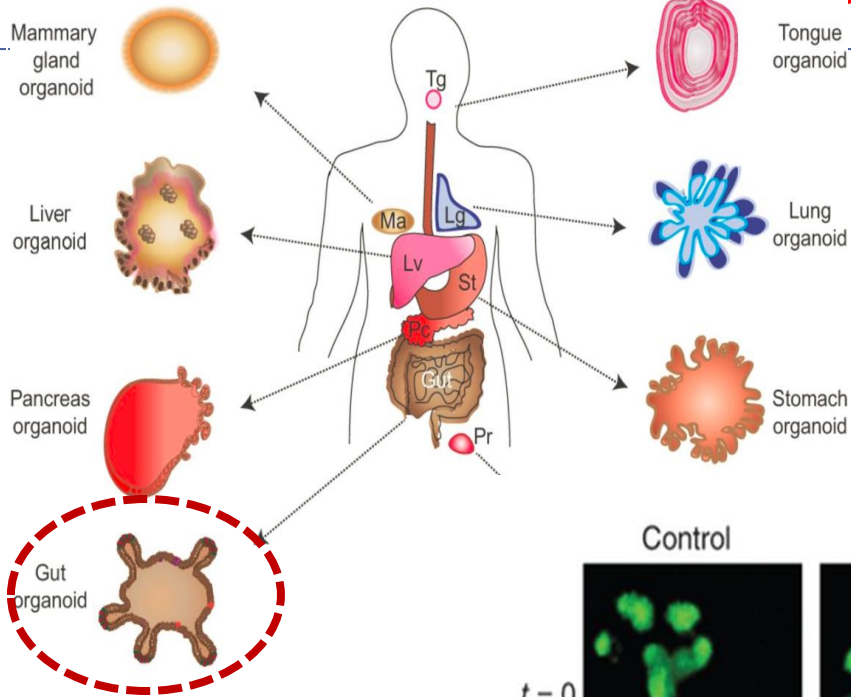
Essais randomisés de petite taille

Small randomized trials



- **Essais particulièrement bien adaptés pour ¹**
 - Maladies rares/thérapie ciblée/enfants
 - Evaluation de doses/étude efficacité
- **Différent schémas d'étude avec des avantages et inconvénients respectifs**
 - Cross-over²/early escape design
 - *Randomized withdrawal design*
 - *Drop the loser/play the winner*
 - ...
- ***Modélisation In silico* du meilleur essai clinique^{3,4,*}**
 - Définir le schéma d'étude le plus adapté en termes de puissance, de durée, de nombre de sujets à inclure
 - Avant de le tester en conditions "réelles"

Tests prédictifs ex-vivo

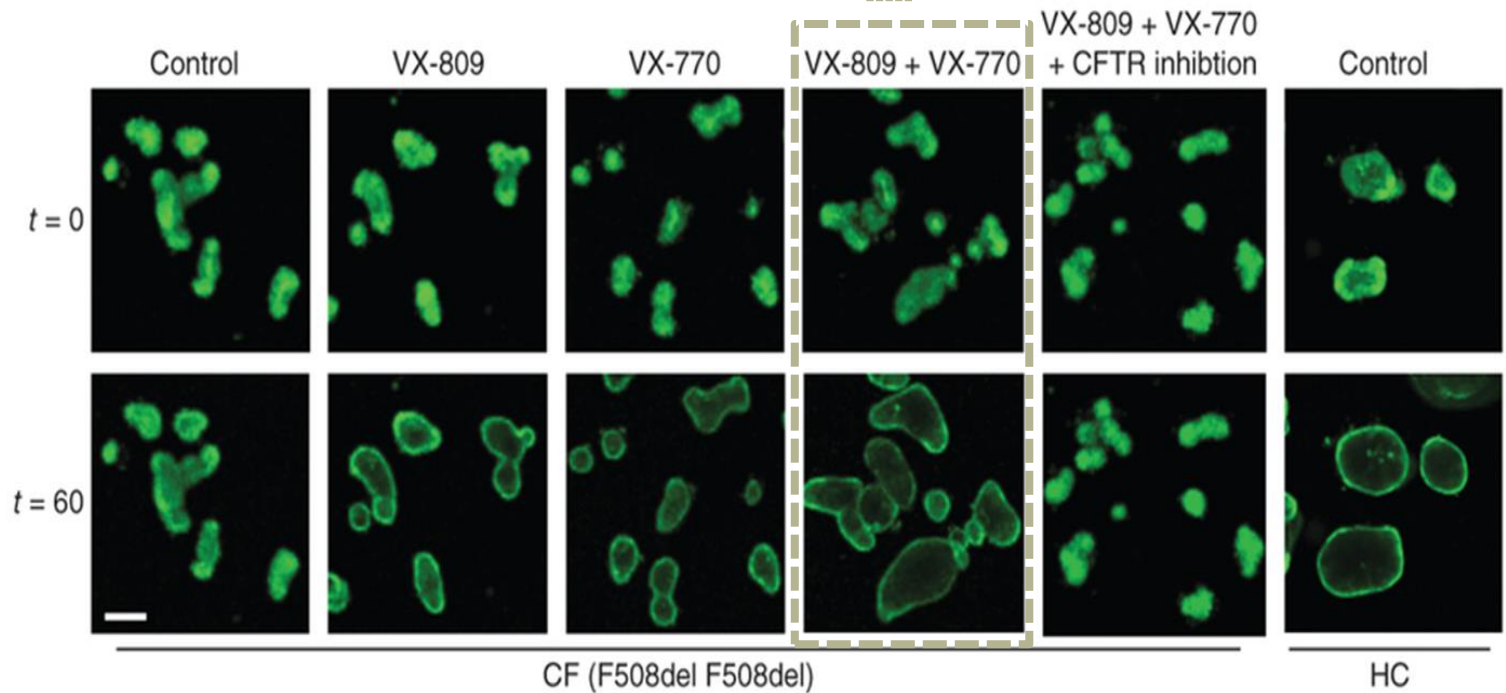


➔ Répondeur

➔ Non Répondeur

Mutations rares ++

➔
**Organoïdes intestinaux
Miniguts**



Questions non résolues...

- Comment sélectionner les modulateurs les plus actifs ?
 - Essai cliniques courts avec évaluation activité CFTR (ie T. Sueur)
- Comment augmenter le taux de participation des patients aux essais ?
- Possibilité de revoir les critères d'inclusion/exclusion , les points d'évaluation dans les essais cliniques ?
- Possibilité d'approches méthodologiques différentes
 - Essai sur base de données (registre français)
 - ✦ Ex de START CF en Angleterre
 - Essais randomisés de « petite taille »
 - Validation des tests ex-vivo comme outils de validation préclinique?
 - [...]