



Les modulateurs CFTR et les futures thérapies

Anna Ronayette-Preira
Adjointe direction pôle recherche
Responsable des programmes en RC et en SHS

Journée EAPA
Déc. 2024





Le pôle recherche

Paola DE CARLI
Directrice Pôle Recherche



Anna RONAYETTE
*Adjointe à la direction
Responsable programmes RC et SHS*



Oksana LOMPAS
Assistante Pôle recherche



LES COMBATS DE VAINCRE LA MUCOVISCIDOSE

Elle est organisée autour de
4 missions prioritaires :
guérir, soigner, vivre mieux,
sensibiliser & informer.

Nous contacter :

recherche@vaincrelamuco.org

Sabine DUCHATELET



Elena PORTO



Lucine SONNET



Responsables de projets scientifiques

Pour en savoir plus sur l'appel à projets
annuel: <https://www.vaincrelamuco.org/guerir-demain/chercheurs/appel-projets-de-recherche-sur-la-mucoviscidose-2025-ap2025>



Rôles du pôle recherche

Soutien

Animation

Valorisation

Accélération



Les modulateurs de CFTR



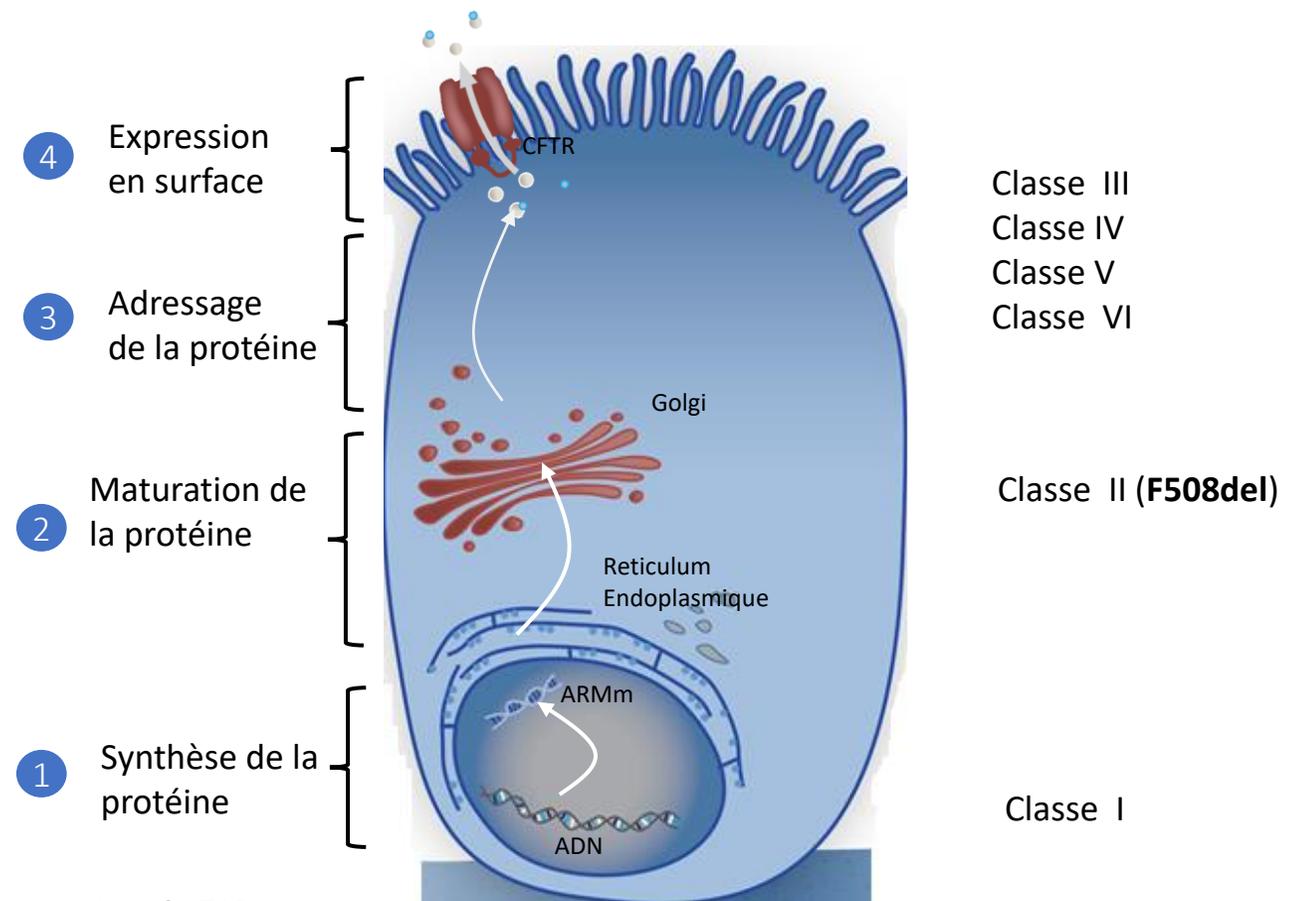
Les mutations CFTR

Plus de 2 000 mutations

Recensées à ce jour du gène CFTR à l'origine de la maladie.

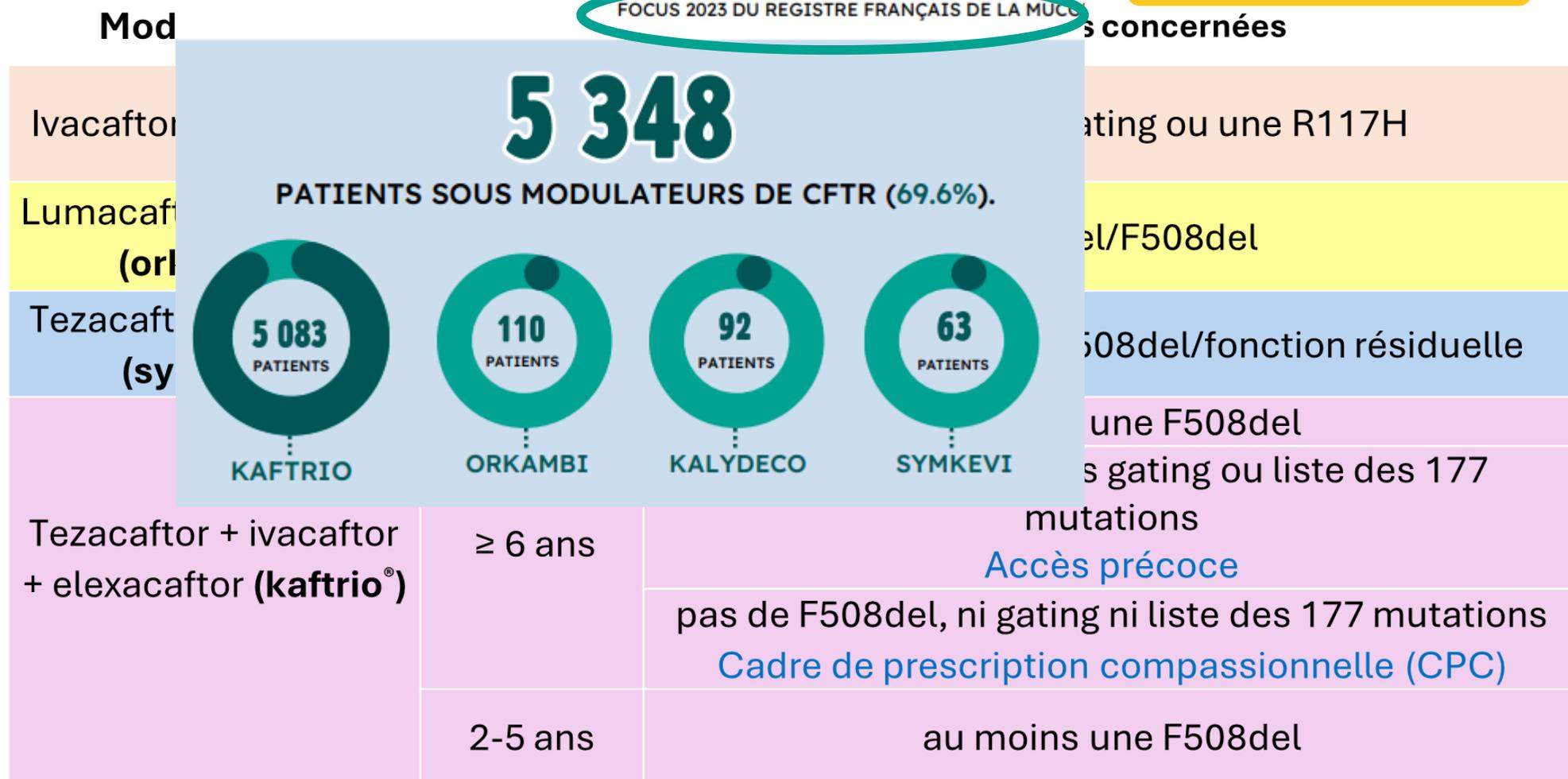
Le gène CFTR est localisé sur le chromosome 7.

Mutations classées selon l'impact sur la fabrication de la protéine.



Accès modulateurs de CFTR en France

FOCUS 2023 DU REGISTRE FRANÇAIS DE LA MUCOVISCIDOSE





Accès précoce et CPC : définitions

« L'accès précoce » est un dispositif qui permet à des patients en impasse thérapeutique de bénéficier, à titre exceptionnel et temporaire, de certains médicaments non autorisés dans une indication thérapeutique précise.

L'accès précoce s'applique :

- ❑ **Soit aux médicaments ayant une AMM** dans l'indication considérée mais qui n'a pas encore été admis au remboursement par l'Assurance Maladie,
- ❑ **Soit aux médicaments n'ayant pas d'AMM** dans l'indication considérée et pour lequel l'entreprise s'engage à déposer une demande.

Le « cadre de prescription compassionnelle » (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle, qui permet de sécuriser une **prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert**, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'ANSM (agence nationale sécurité du médicament).

Kaftrio chez les patients avec greffe pulmonaire

- Interactions avec les médicaments antirejet : modulateurs non recommandés pour les patients transplantés, en particulier pour les transplantés pulmonaires. En effet, le rapport bénéfique de la prise de modulateurs / risque de rejet du greffon est à évaluer,
- Des études sont indispensables pour mieux appréhender cette problématique,
- Etude KOALA : vise à évaluer les effets extrapulmonaires et pulmonaires du Kaftrio chez les patients « muco » ayant eu une transplantation des poumons. Résultats à 3 mois:
« En faveur d'un traitement par Kaftrio après une TP avec un bénéfice espéré sur une atteinte chronique des sinus, sur des symptômes gastro-intestinaux et sur la qualité de vie. Un suivi spécifique doit être mise en place avec une surveillance étroite de la fonction rénale et des doses d'IS. » Résultats à 6 et 12 mois à venir
- A ce jour, en France : 18 patients porteurs d'un greffon pulmonaire étaient traités par kaftrio (bilan 2023 des données du registre).

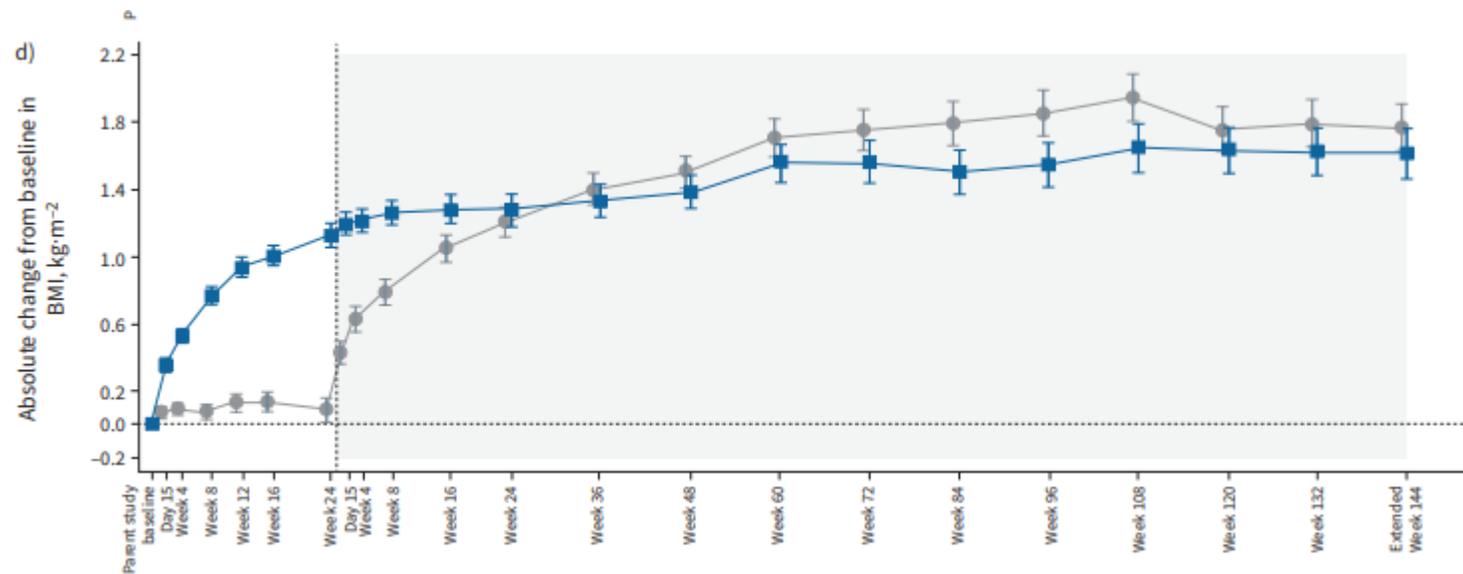
Katrio impact sur le long terme



Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one *F508del* allele: 144-week interim results from a 192-week open-label extension study

- ❖ Article du EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL. C.L. DAINES et AL. Déc. 2023
 - ❖ Etude en ouvert après les 2 études cliniques de phase 3 qui ont donné lieu à l'AMM
 - ❖ Résultats à 144 semaines (~3 ans), cohorte de 433 patients : traitement bien toléré, maintient des améliorations cliniques
- 

Katrio évaluation à 3 ans (Daine et al. EJR 2023)



Kaftrio impact sur le long terme en France



- ❖ 2 cohortes de suivi de patients sous Kaftrio, financées par Vaincre la Muco
 - ❖ Adulte (PR Burgel)
 - ❖ Pédiatrique (I Sermet)
- ❖ Evaluation à 3 ans de suivi à venir pour la cohorte adulte



Les futures thérapies



Besoins non couverts



Patients qui bénéficient de modulateurs, mais :

- certains symptômes ne se sont pas améliorés et émergence de nouveaux problèmes...
- arrêt, car pas assez de bénéfices et/ou effets indésirables lourds

Patients qui ne bénéficient pas de modulateurs :

- Greffés pulmonaires : toujours des symptômes liés à la muco et effets indésirables avec les médicaments anti-rejet
- Patients avec un profil génétique qui ne répond pas aux modulateurs

2 340 PATIENTS SANS
MODULATEUR DE CFTR
(30.4%)*

**Dont 856 porteurs d'un greffon pulmonaire.
Soit **1 484** patients sans modulateur et
sans greffon pulmonaire.*

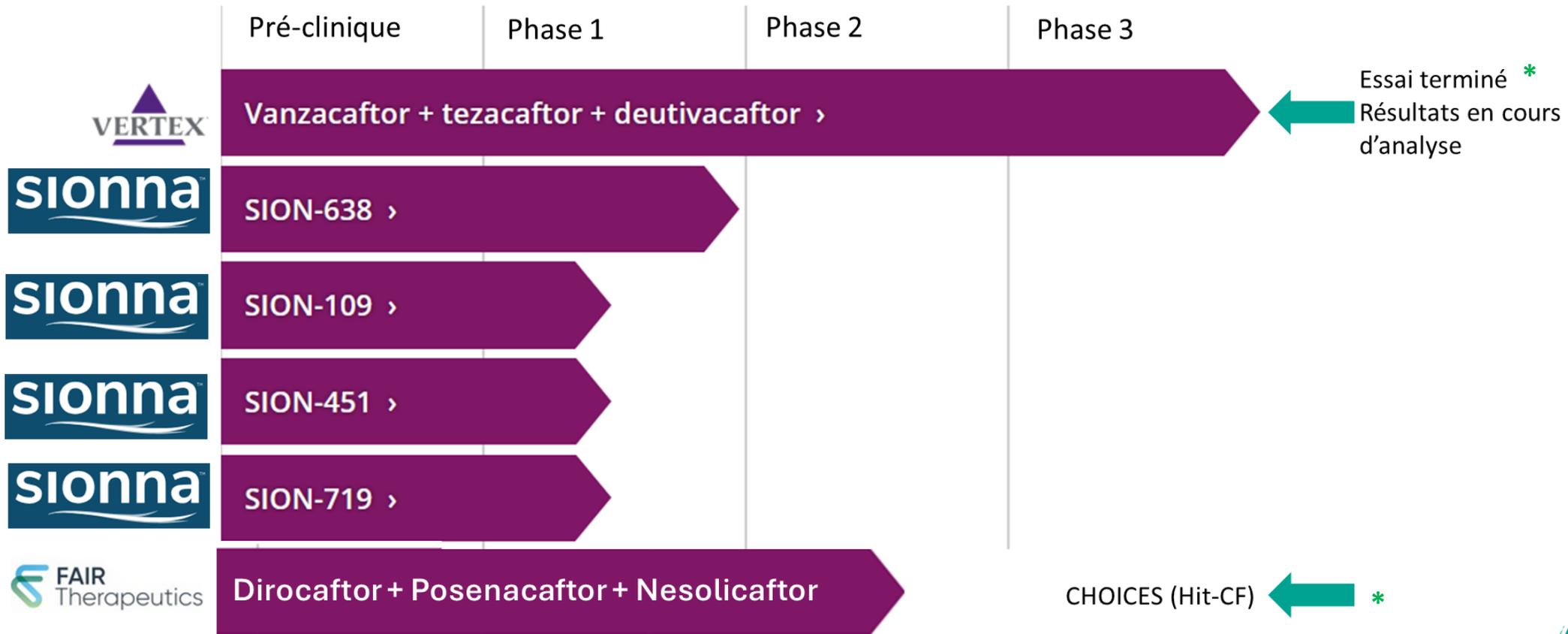
données 2023 du Registre



Quelles pistes de recherche ?

- Nouveaux modulateurs
- Une alternative aux modulateurs
- Thérapies génétiques
- Focus sur la phagothérapie
- Meilleure prise en charge des symptômes
- Initiative de Vaincre la Muco : booster la recherche pour les patients non concernés par les modulateurs

Nouveaux modulateurs



Adapté du pipeline de la Cystic Fibrosis Foundation : <https://apps.cff.org/Trials/Pipeline>

* En cours en France



Nouvelle trithérapie de Vertex

- Vanzacaftor + Tezacaftor + Deutivacaftor
- Résultats des études cliniques chez les 6 ans et plus, positifs
- Accord de FDA aux USA
- Soumission EMA faite, réponse en attente pour l'AMM



Alternative aux modulateurs CFTR

Thérapie qui ne cible pas CFTR mais un autre canal



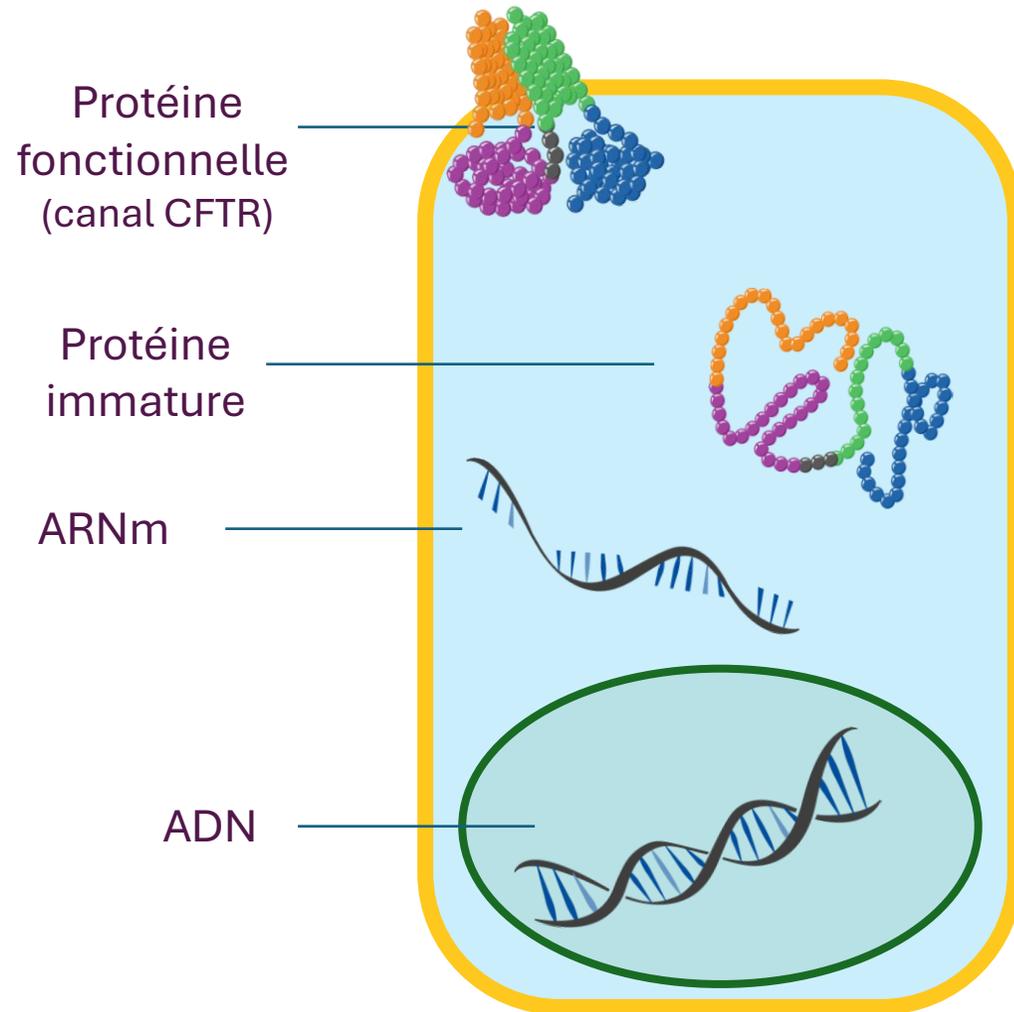
* prévu en France



Focus sur les thérapies génétiques

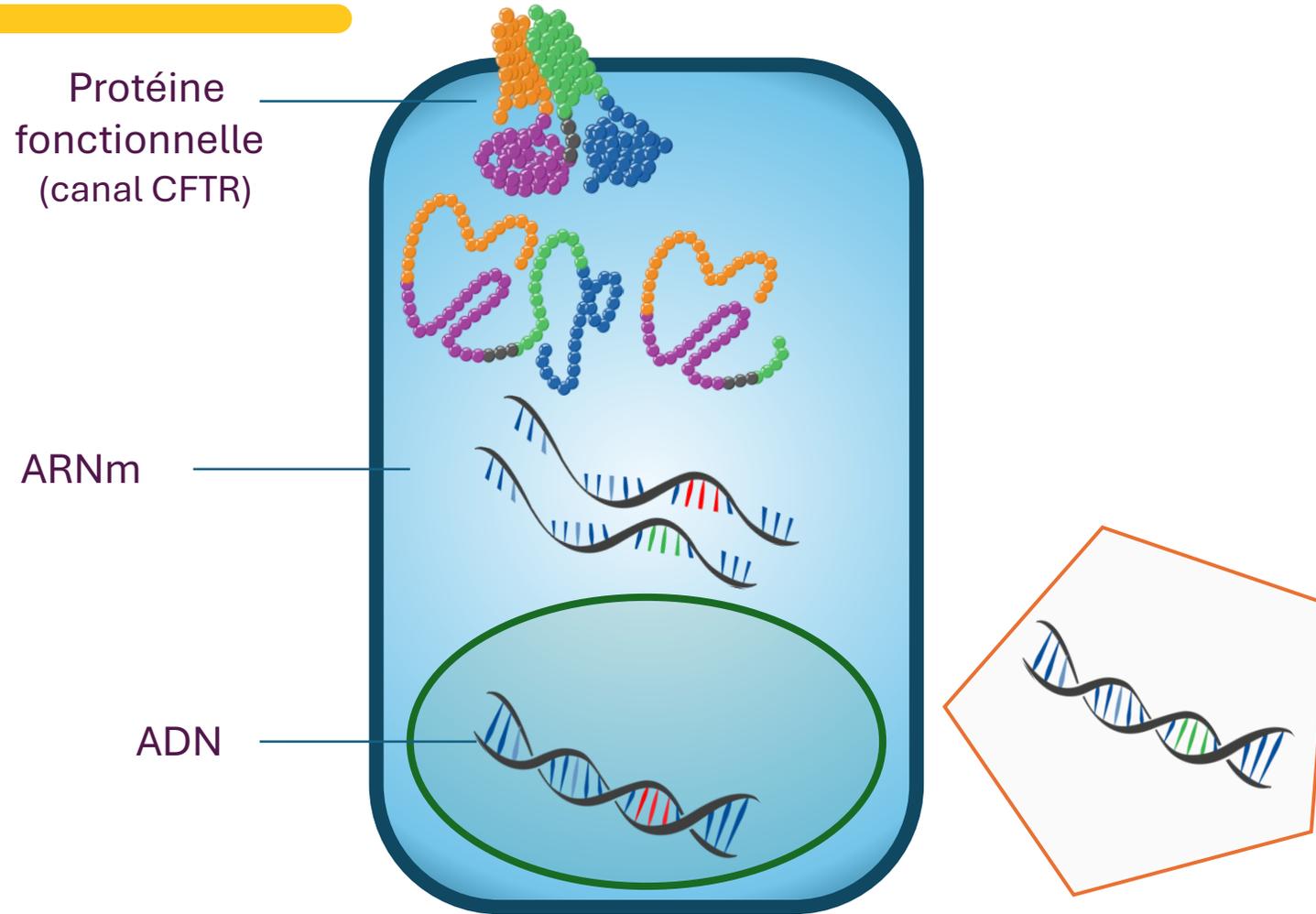
- ✓ Thérapies qui **ciblent le matériel génétique** (ADN ou ARN), alors que les modulateurs de CFTR visent la protéine, en corrigeant les étapes de sa maturation ou en stimulant son fonctionnement.
- ✓ Il y a différents types de thérapies génétiques, certaines peuvent **potentiellement fonctionner pour tous les profils génétiques**, indépendamment des mutations.
- ✓ La thérapie génique (ARNm ou ADN) est une des possibles thérapies génétiques, mais pas la seule !

Comprendre les bases

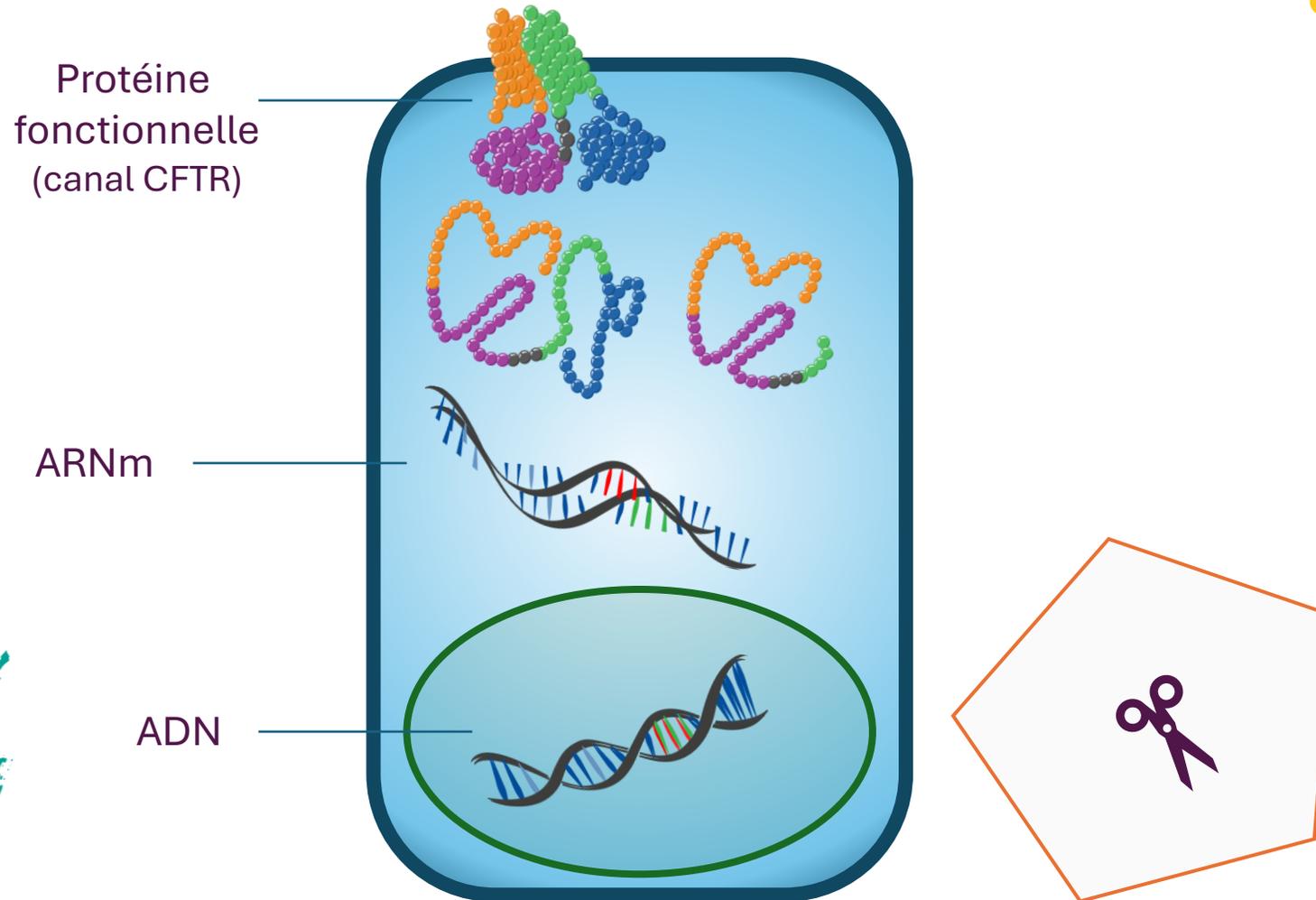




Thérapies ADN

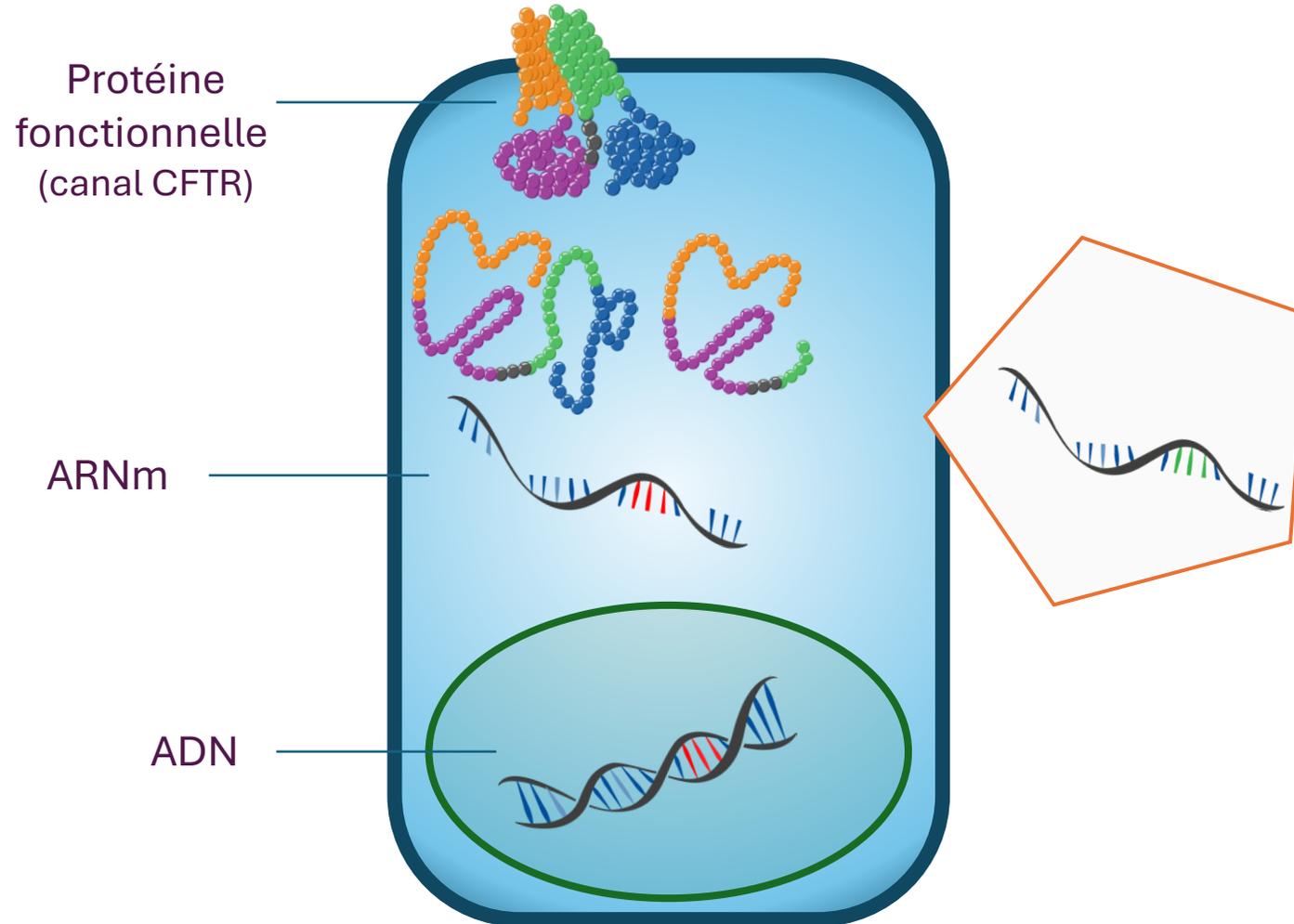


Édition génomique (gene editing)

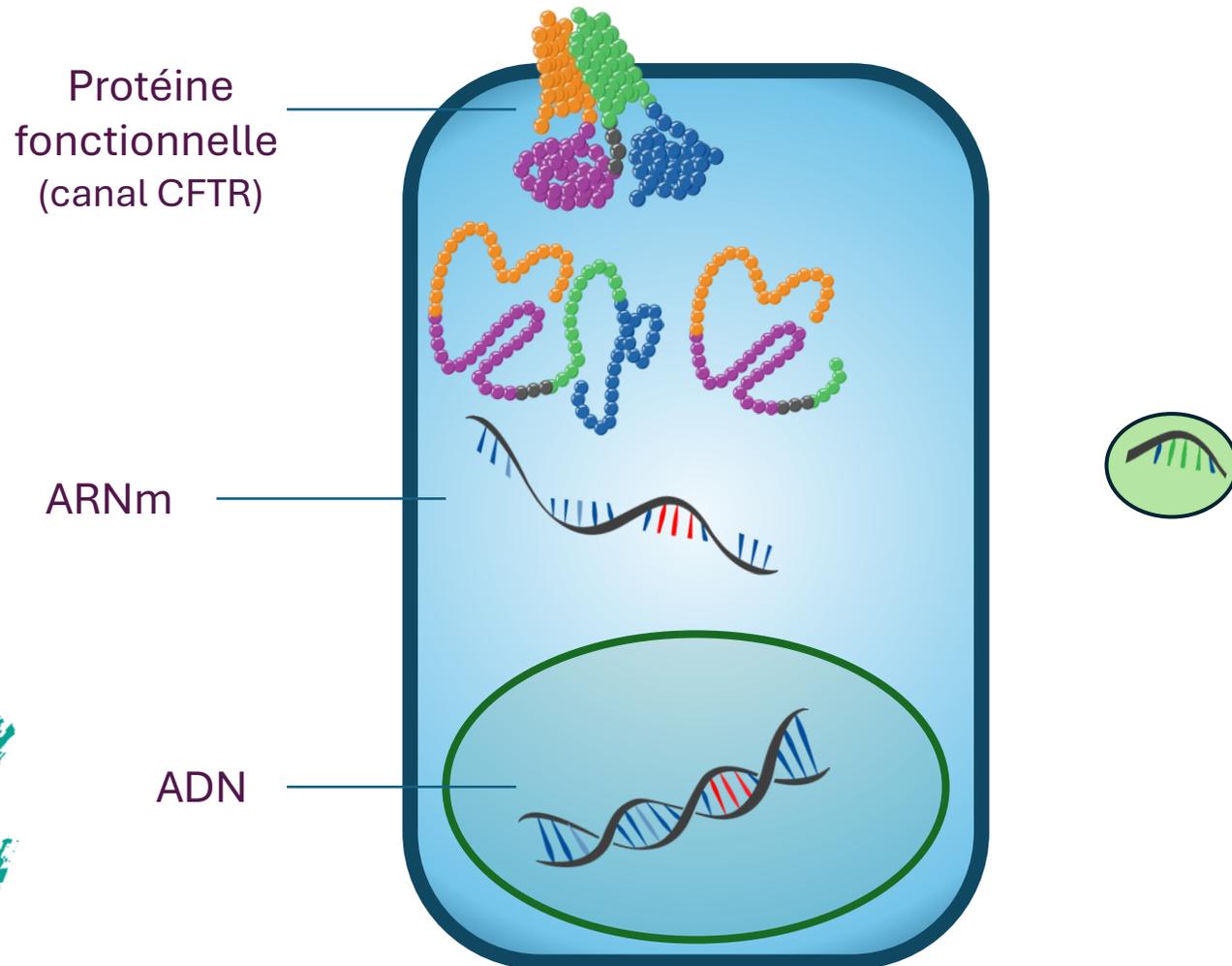




Thérapies ARNm

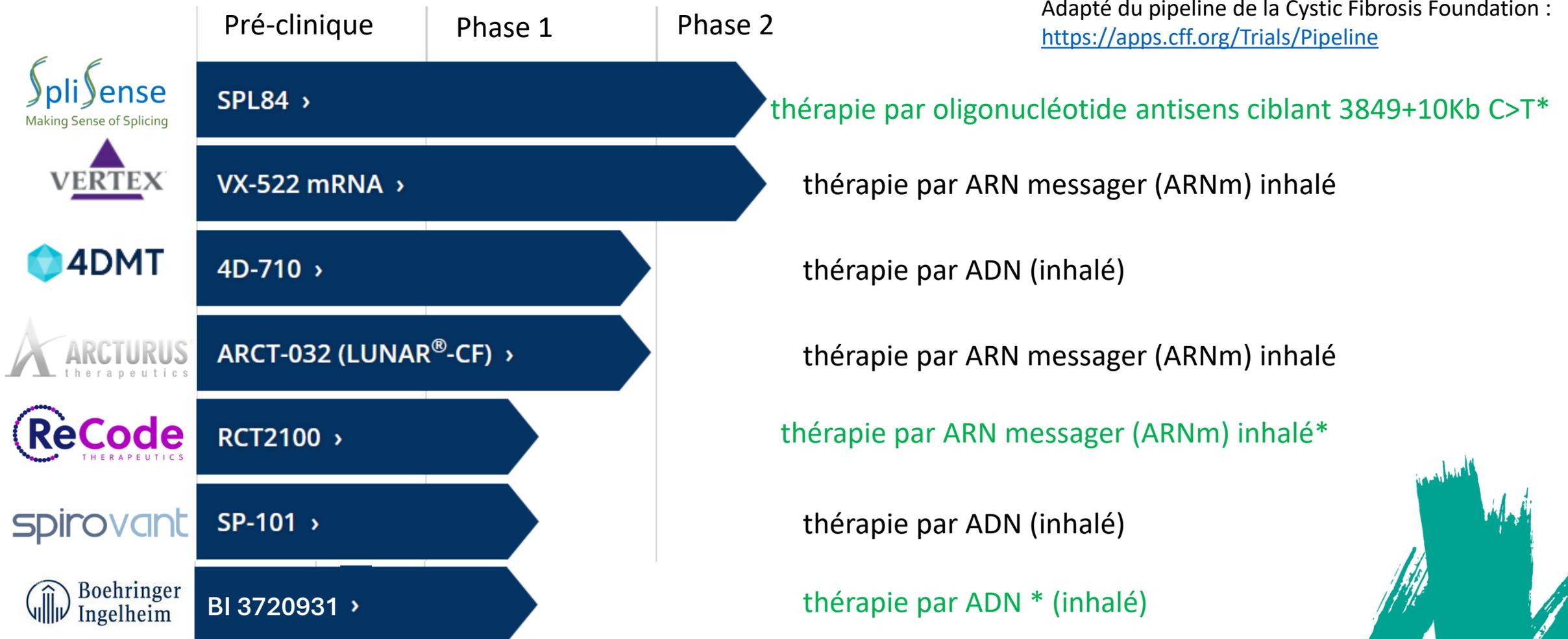


Thérapies par oligonucléotides



Essais cliniques en cours en TG

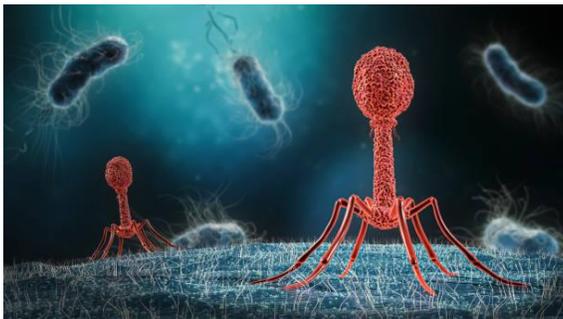
Adapté du pipeline de la Cystic Fibrosis Foundation :
<https://apps.cff.org/Trials/Pipeline>





Focus sur la phagothérapie

- La phagothérapie est une stratégie de lutte contre des infections bactériennes, reposant sur le recours à des virus qui infectent les bactéries et induisent leur destruction.
- On appelle ces virus des bactériophages ou phages.
- A ce jour, aucun médicament contenant des bactériophages ne dispose d'autorisation de mise sur le marché ni dans l'Union européenne ni aux Etats-Unis.



Essais cliniques en cours en infection

| | Pré-clinique | Phase 1 | Phase 2 | Phase 3 |
|---|--------------|---------|---------|--|
|  SPEXIS | | | | Inhaled Colistin (ColiFin®) › Antibiotique contre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
|  PULMOCIDE <small>INHALED RESPIRATORY MEDICINE</small> | | | | Opelconazole › Traitement contre <i>Aspergillus</i> |
|  ARMATA PHARMACEUTICALS | | | | AP-PA02 › Phage contre <i>Pseudomona aeruginosa</i> |
|  CYSTIC FIBROSIS FOUNDATION | | | | Intravenous Gallium › Traitement contre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
|  ARIDIS PHARMACEUTICALS | | | | AR-501 (Panaecin™) › Traitement inhalé contre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
|  BiomX | | | | BX004-A › Phage contre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (prévu en France) |
|  Beyond Air® <small>The Magic of Breathing</small> | | | | Inhaled Nitric Oxide (LungFit™ GO) › Traitement inhalé contre les mycobactéries non tuberculeuses |
|  CLARAMETYX biosciences | | | | CMTX-101 › Anti-biofilm |
|  Nabriva THERAPEUTICS | | | | Lefamulin (Xenleta™) › Antibiotique |
|  RESPIRION PHARMACEUTICALS | | | | RSP-1502 › Bi-thérapie inhalée (tobramycin associée à un autre composé) |

Di-T-CAP



- ✓ Né en 2022,
 - ✓ **Dispositif de financement Complémentaire à l'Appel à Projets scientifiques**
 - ✓ **Objectif** : fournir des solutions innovantes aux patients ne pouvant pas bénéficier des modulateurs de CFTR :
 - ✓ **Les chercheurs répondent à une commande spécifique** de Vaincre la Mucoviscidose
 - ✓ **Projet d'envergure/ambitieux**
 - ✓ **Accompagnement dans la construction d'un consortium d'équipes et tout au long du projet.**
- 

- **2 consortiums d'équipes**
- **2 populations cibles :**

- ✓ Les patients avec un profil génétique ne répondant pas aux modulateurs actuels → Consortium CFTR « ClassFirstTheraRead »
« Nouvelles pistes de recherche pour corriger les altérations moléculaires de patients présentant un profil génétique rare » (Fabrice Lejeune)
- ✓ Les patients transplantés pulmonaires → PLUTO (**P**rediction for **L**Ung **T**ransplant **O**utcome) « Prédiction de l'issue de la transplantation pulmonaire: prévention et traitement du rejet chronique du greffon (Antoine Roux)

MERCI !





Titre 3



Les différentes phases d'études cliniques

De la découverte d'une molécule à sa mise sur le marché

Au laboratoire



Recherche et développement de la/des molécule(s)

Tests



Tests en laboratoire sur l'animal

Phase 1 : Tolérance



1^{re} administration à l'Homme sur 10 à 20 volontaires sains

Objectif
Étudier la tolérance d'un produit et son devenir dans l'organisme

Questions
Quels sont les effets indésirables ?
Quelle est la dose maximale tolérée ?

Temps de participation par patient
Quelques semaines

Phase 2 : Tolérance et efficacité

30 à 75 patients

Objectifs
Analyser la tolérance et l'efficacité d'un produit
Déterminer la meilleure dose à administrer

Questions
Le produit est-il efficace ?
La balance bénéfice-risque est-elle favorable ?

Temps de participation par patient
Quelques mois

Phase 3 : Efficacité

100 à 1000 patients

Objectif
Démontrer l'efficacité d'un produit

Questions
Le produit est-il efficace sur une population plus grande ?
Les bénéfices sont-ils plus importants que les risques ?

Temps de participation par patient
De 6 mois à 2 ans

AMM

Obtention de l'AMM
Autorisation de mise sur le marché

De 1 à 2 ans



Commercialisation du traitement

De quelques mois à quelques années

Phase 4 : La vraie vie



Médicament sur le marché

Plusieurs centaines, voire milliers de patients

Questions
La balance bénéfice-risque reste-t-elle favorable ?
Des effets indésirables supplémentaires sont-ils observés ?