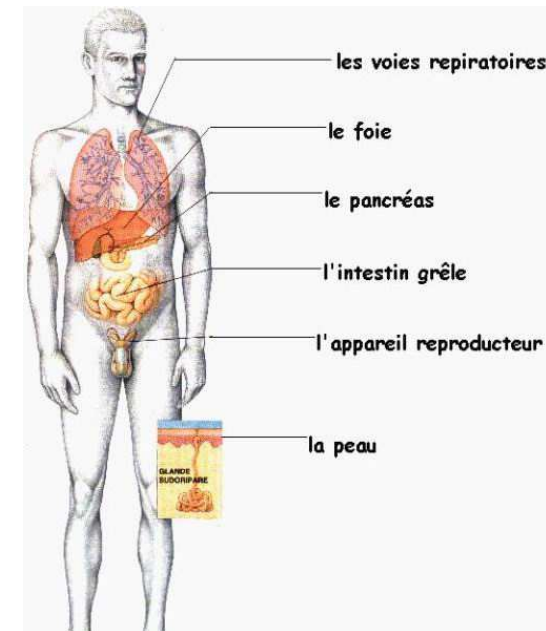
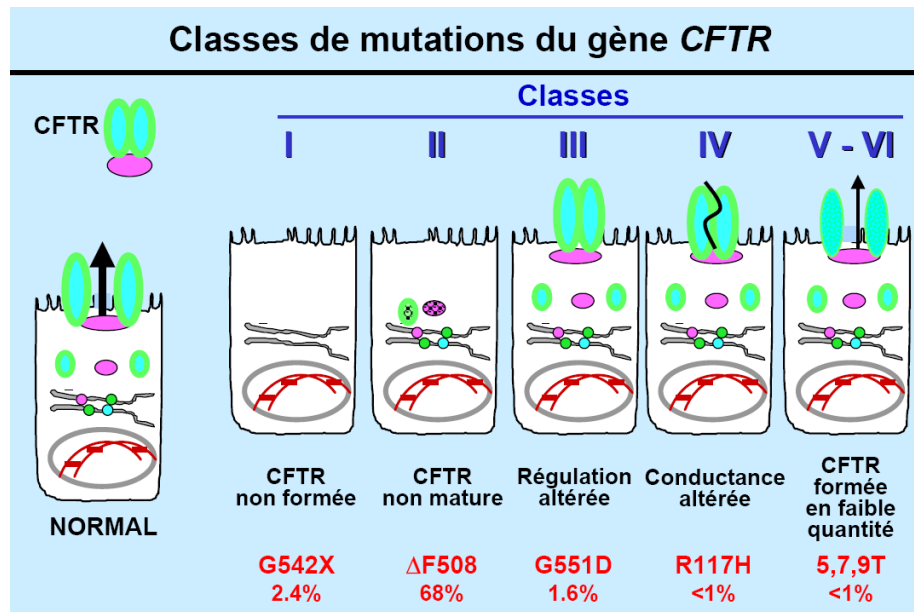


Avancées thérapeutiques médicales dans la mucoviscidose



Jean-Christophe DUBUS
*Unité de Pneumologie et Médecine Infantile, CRCM
& CNRS URMITE 6436, Marseille*





La recherche clinique

Phase I : pharmacocinétique (qqs sains)

Phase II : dose (qq patients)

Phase III : bénéfice/risque (bcp patients)

AMM

Phase IV: meilleure utilisation

PIPELINE de la CFF

Gene Therapy

Compacted DNA
(PLASmin™)

Pre-clinical Phase 1 Phase 2 Phase 3 To Patients



CFTR Modulation

Kalydeco™ (formerly known as VX-770)
Ataluren (formerly known as PTC124)

Pre-clinical Phase 1 Phase 2 Phase 3 To Patients



VX-809/Kalydeco™



Restore Airway Surface Liquid

Hypertonic Saline

Pre-clinical Phase 1 Phase 2 Phase 3 To Patients



Bronchitol



Gilead GS9411



Mucus Alteration

Pulmozyme®

Pre-clinical Phase 1 Phase 2 Phase 3 To Patients



Anti-Inflammatory

Ibuprofen

Pre-clinical Phase 1 Phase 2 Phase 3 To Patients



N-Acetylcystiene
(Oral)



Docosahexaenoic
Acid (DHA)



KB001



GSK SB 656933



Sildenafil



Anti-Infective

TOBI®

Pre-clinical Phase 1 Phase 2 Phase 3 To Patients



Azithromycin



Cayston®



TIP (TOBI Inhaled
Powder)



Levofloxacin (Inhaled)



Arikace™



Fosfomycin-
Tobramycin



Ciprofloxacin DPI

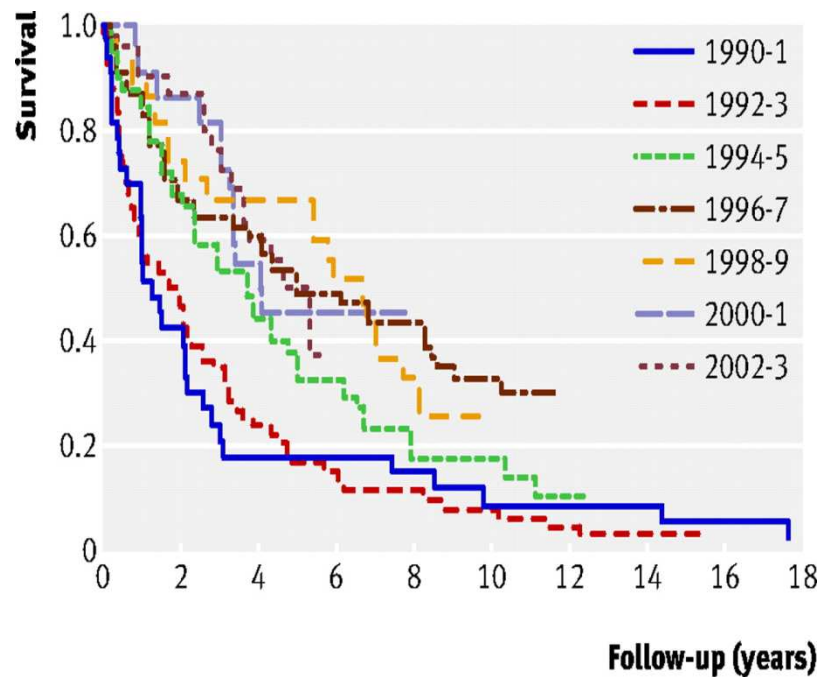


Transplantation

Cyclosporine
(Inhaled)

Pre-clinical Phase 1 Phase 2 Phase 3 To Patients

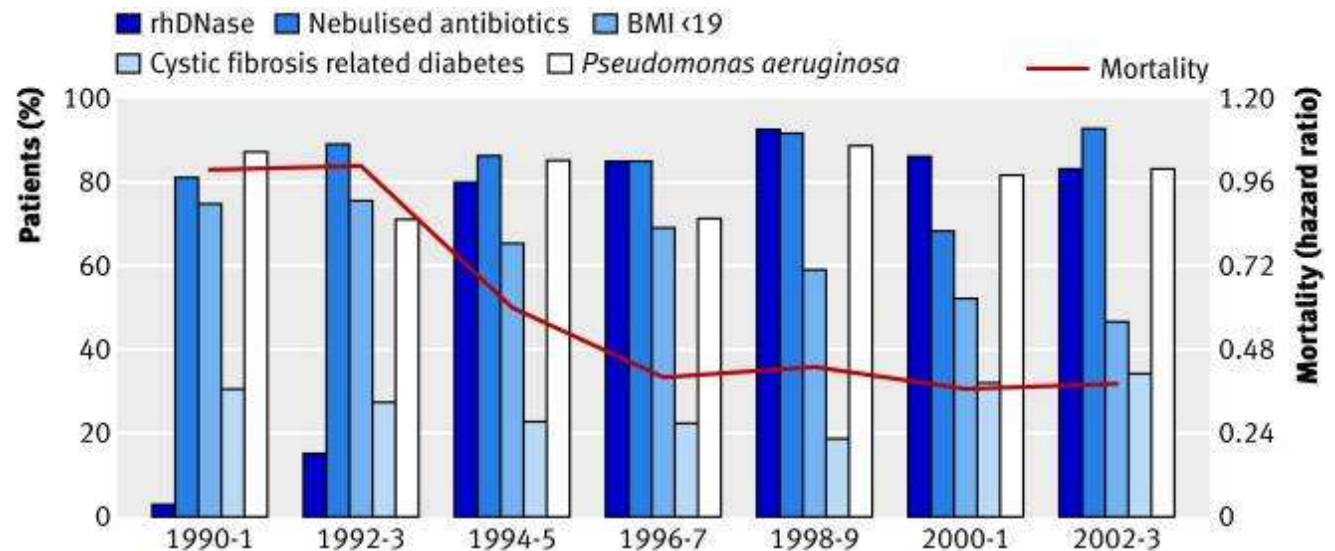




Traitements d'hier

George, *BMJ* 2011;342:d1008

DNase : RR 0.59
 IMC<19 : RR 1.52
 Oxygène : RR 3.52
 ATB inhalés : RR 1.84



Evaluation des effets latéraux ++

- **Azithromycine**

- Southern, Cochrane 2011; 12: CD002203
 - 10 études contrôlées randomisées (959 patients)
 - Amélioration VEMS, réduction des exacerbations
 - Augmentation de la résistance aux macrolides
- Augmentation du risque infectieux ?
 - *Aspergillus* : Jubin, Pediatr Pulmonol 2010; 45: 764-71
 - *Mycobactérie NT* : Renna, J Clin Invest 2011; 121: 3554-63
& Levy, Emerg Infect Dis 2008; 14: 378-84

Traitements disponibles

- **Thérapie de la protéine**
 - PTC 124 (Ataluren)
 - VX-770 (Kalydeco)
- **Agents hyperosmolaires**
 - Mannitol (Bronchitol)
- **Antibiotiques**
 - Aztréonam lysine (Cayston)
 - Colimycine poudre (Colobreathe)
 - Levofloxacin (Aeroquin)
 - Tobramycine poudre (Tobi Podhaler)

Thérapie de la protéine : PTC 124

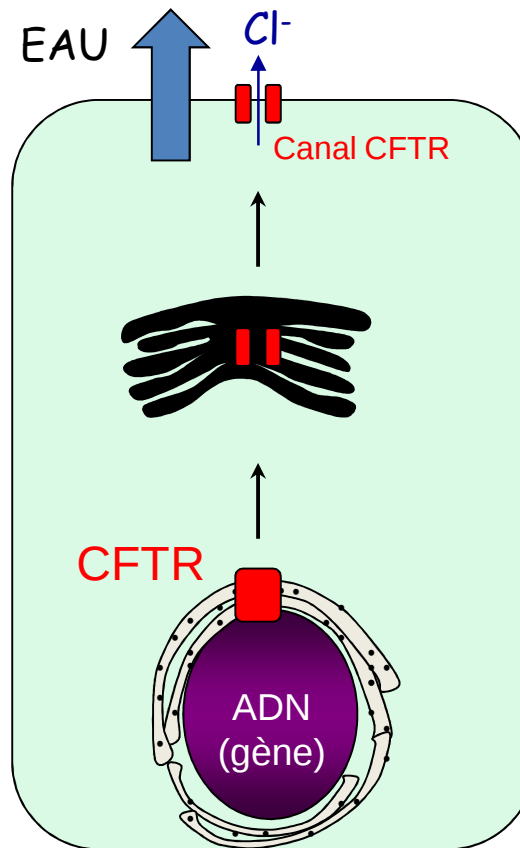
Sans la mucoviscidose

Mucus

Avec la mucoviscidose

Synthèse de CFTR
(protéine)

Défaut de synthèse
(mutations classe I
~10% des patients)



Cellule épithéliale

Ataluren (PTC 124)

- Production d'une protéine fonctionnelle
- Voie orale
 - 1 cpx3/j, 12 semaines : amélioration TdS et VEMS
 - Effet idem 4, 4, 8 mg/kg ou 10, 10, 20 mg/kg
 - Effet chez 50% des patients
 - Augmentation de l'effet avec le temps
 - Essai de phase III en cours, 48 semaines, puis ouvert
 - > 6 ans, VEMS 40-90%
 - Critère principal : VEMS
- Bénéfices attendus
 - Stabilisation ou amélioration des symptômes respiratoires

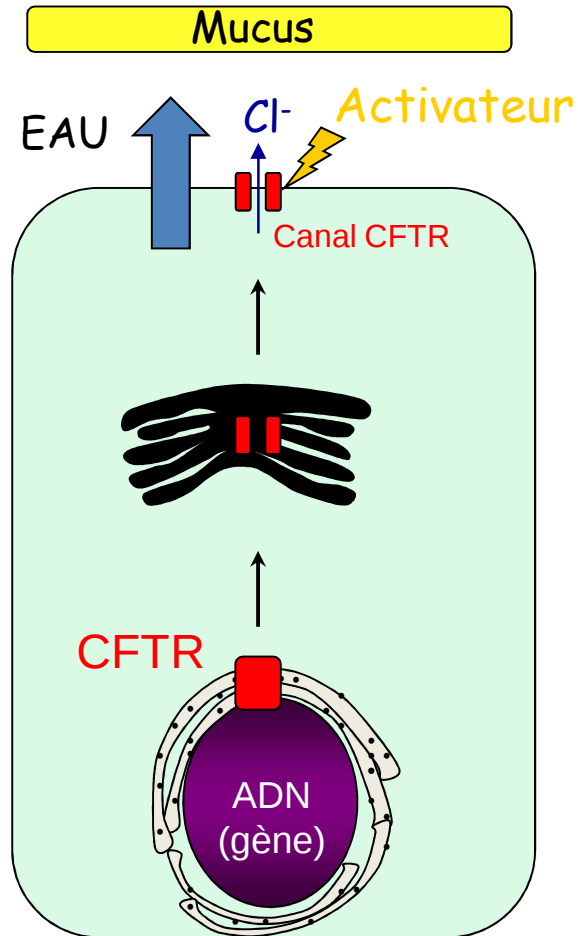
Thérapie de la protéine : VX 770

Sans la mucoviscidose

Transfert d'ions et
hydratation du mucus

Maturation de CFTR et
migration à la membrane

Synthèse de CFTR
(protéine)



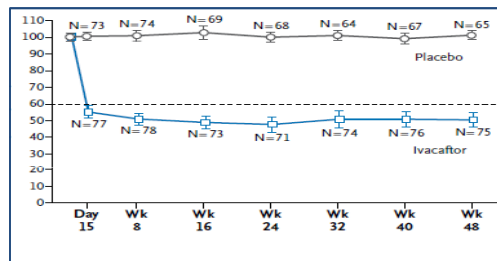
Avec la mucoviscidose

Défaut de fonctionnement
(mutations classes III, IV, V)

Cellule épithéliale

VX 770 ou ivacaftor (Kalydeco)

- Activateur de canal CFTR, voie orale
- En vente aux USA : > 6 ans, G551D (2 à 4%)



chlore sudoral (en mmol/L)

- » cp 150 mg x 2/j, 48 semaines, 84 patients G551D, > 12 ans
- » VEMS +10.6%; CFQ +8.6 points; poids + 2.7 kgs; TdS -48 mEq/L
- » Effet dès 2 semaines de traitement

Ramsey, NEJM 2011

- Autres mutations
 - Classe III : G178R, G551S, G970R, G1244E, S1255P, G1349D, S549N, S549R, S1251N
 - Classe II (deltaF508)
 - *Flume, Chest 2012* : VEMS +1.7%, TdS -2.9 mEq/L ...
- Bénéfices attendus
 - Stabilisation ou amélioration des symptômes respiratoires

Agents hyperosmolaires

- **Mannitol (Bronchitol)**
 - Sucre-alcool
 - AMM en 2012 : > 18 ans
 - Poudre sèche
 - 400 mg (capsule 40 mg) x 2 par jour, beta-2 préalables
 - Amélioration EFR (3-8%), réduction exacerbations (15-35%)
 - Bronchospasme et toux ++ (*Aitken* : similaire placebo ?)
 - Travaux complémentaires chez l'enfant

Antibiotiques

- Voie inhalée ++



- Pour
 - Dépôt optimisé avec les nouveaux nébuliseurs
 - Traitement ORL possible
 - Réalisable à tout âge
- Contre
 - Contrainte de temps
 - Contrainte d'hygiène
 - Coût

- Pour
 - Facilité d'emploi
 - Rapidité d'utilisation
 - Absence de nettoyage
 - Coût
- Contre
 - Problème des âges extrêmes
 - Débit inspiratoire
 - Traitement ORL impossible
 - Produit parfois non disponible

Aztréonam lysine (Cayston)

- Antibiotique temps-dépendant

- Déjà utilisé aux USA, ATU en France
- 75 mg/ml x 3 / j, 1 mois / 2
- Nébuliseur Altera ++

» MMAD 3.5 μ m, durée 2 à 3 min, dépôt x 2

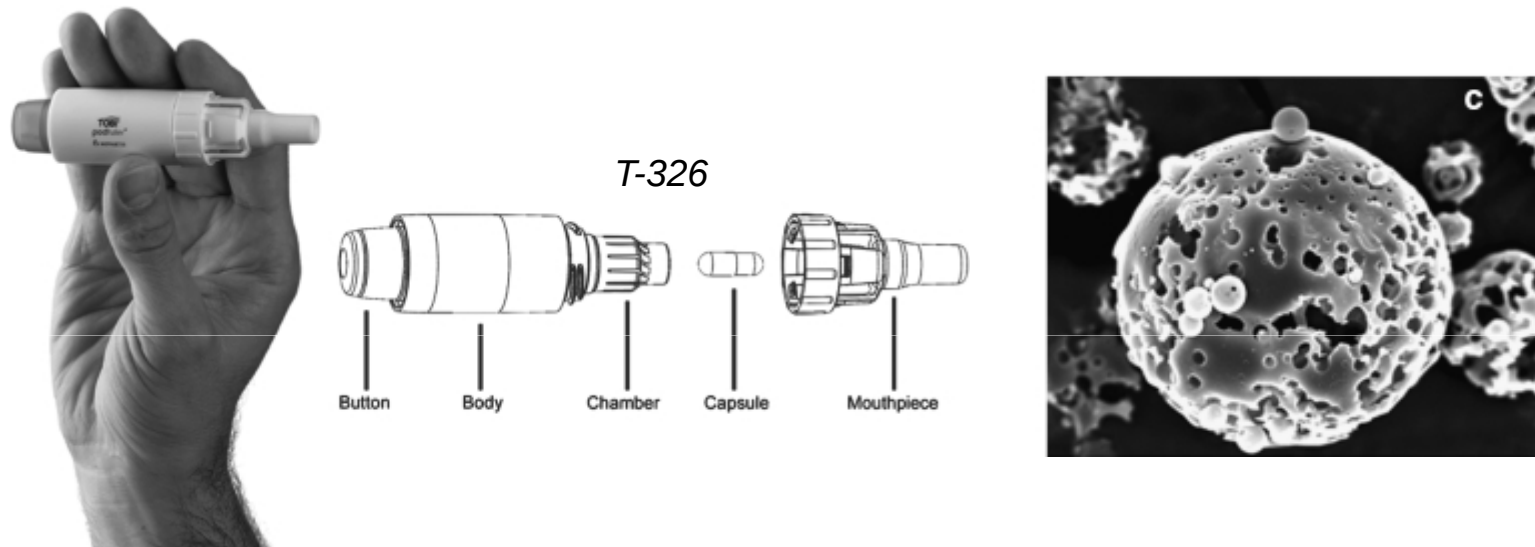


- Etudes de phase III

- Symptômes respiratoires, [pyo], durée entre TT ATB, pas de résistance
- Attention si IH, IR, > 65 ans

- Indication : pyocyannique (alternative?)

Tobi Podhaler



- 28 mg / capsule, 4 capsules x 2 / j, 1 mois / 2
- Effet identique à la voie nébulisée
- Toux 20%, dysgueusie 18%



Autres antibiotiques inhalés

- Colobreathe

- AMM européenne

- 1.66 MU / gel (125 mg colistiméthate de sodium)
- Turbospin

- Infection chronique à Pa > 6 ans : 1 gel x 2 / j

- Effets latéraux

» Goût (62%), toux (59%), irritation gorge (44%),
dyspnée (17%), dysphonie (11%)



- Aeroquin (lévofloxacin ou MP-376)

- Phase III vs tobra nébulisée en cours (> 12a, pyo)

Traitements de demain

- Thérapie génique
- Thérapie de la protéine
 - VX-809 + VX-770 et VX-661
- Agents hyperosmolaires
 - Gilead GS9411
- Agents anti-inflammatoires
 - N-acétylcystéine, DHA, glutathion, sildenafil
- Antibiotiques
 - Amikacine (Arikace), Fosfomycine – tobramycine ?

Thérapie génique

BUT = transfection de 5-10% des ϕ épithéliales
ciliées des VA (durée : 40j)

Au moins 20 essais cliniques, effet modéré

- Dispositifs de délivrance
 - Dispositifs « anciens » (2 à 30% de la DN)
 - Virus détruits par US et forte pression des pneumatiques
 - Microspray via fibroscope ($62.3 \pm 11.3\%$)
- Dépôt hétérogène
- Adénovirus et AAV (inflammation, Ac), liposome (toxicité)

Beck, Mol Ther 2002; 6: 546-54

Laube, Respir Care 2005; 50: 1161-76

UK Gene Therapy Consortium

- Voie inhalée
 - liposome GL67A (autre vecteur potentiel : virus Sendai)
 - ADN plasmidique pGM169
- Etude pilote 2009-2011
 - 1 administration, ~ 30 patients, efficacité détectée mais variable selon les individus (non répondeurs), fièvre
- Etude animale
 - Après 12 séances, gène sain chez toutes les souris
- Etude 2012
 - Phase II : 120 patients > 12 ans, toute mutation
 - 1 dose / mois 1 an (AeroEclipse) ou placebo

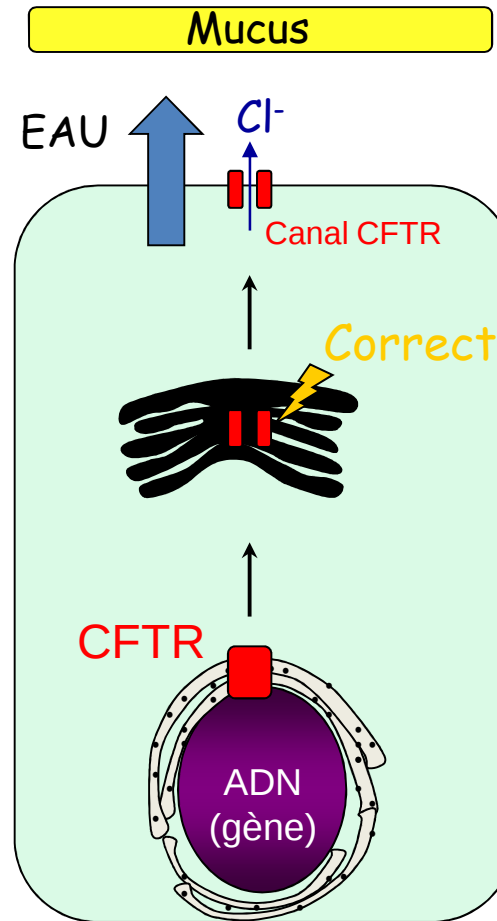


Thérapie de la protéine

Sans la mucoviscidose

Maturation de CFTR et migration à la membrane

Synthèse de CFTR (protéine)



Avec la mucoviscidose

Défaut de maturation (mutations classe II)

Cellule épithéliale

Mutations de classe II

- **VX 809**

- Phase II : *Clancy, Thorax 2012; 67: 12-8*
 - 89 adultes, deltaF508+/, 1/j pendant 28 jours, per os
 - 25-50-100-200 mg ou placebo
 - Diminution dose-dépendante TdS; ddp et EFR idem
- VX 809 + VX 770 : potentialisation

- **VX 661**

- Spécifique deltaF508; phase II en attente

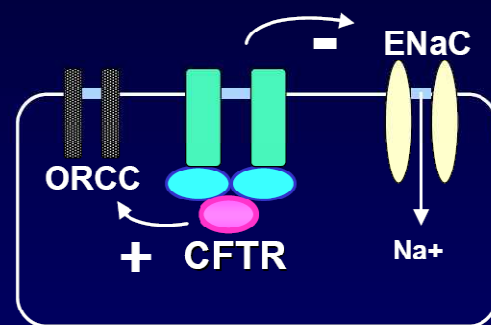
- **Miglustat**

- 2 essais de phase II négatifs

Liquide de surface des VA

Voie inhalée

Réduction isotonique du liquide de surface des voies aériennes



Défaut sécrétion chlore
Hyperabsorption sodium

Hyperabsorption de sel
et d'eau

- Déshydratation du liquide de surface
- Altération de la clairance muco-ciliaire

Denufosol **X**
phase II : +48ml
Accurso AJRCCM 2011

Moli1901 **??**
duramycine
phase II

SPI-8811 **??**

Gilead GS9411
phase I/II

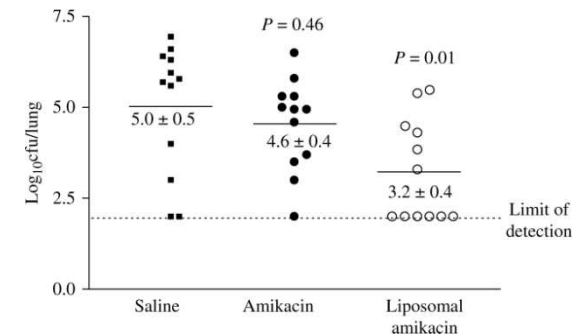
Agents anti-inflammatoires

- L'inflammation précède l'infection
- Nombreux traitements anti-inflammatoires
 - Azithromycine, RhDNase, mannitol, corticoïdes ...
 - Autres pistes (phase II)
 - Divers : héparine, DHA, NAC ...
 - » NAC : 21 patients, 700 ou 2800 mg/j 3 sem, augmentation du glutathion dans les crachats
 - » NAC améliore le transfert de gène
 - Inhibiteurs PDE type 5 : sildénafil, vardénafil, tadalafil ...
 - » Souris deltaF508 + IP : activation transport du Cl
 - » Souris deltaF508 + nébulisation : normalisation ddp

Antibiotiques

- Amikacine liposomale (Arikace)

- Pénétration du biofilm
- 1 inhalation / j
- Phase II : n=24, VEMS +5-10%, diminution [pyo]



Meers, J Antimicrob Chemother 2008 – Okusnya, Antimicrob Agents Chemother 2009

- Ciprofloxacin poudre

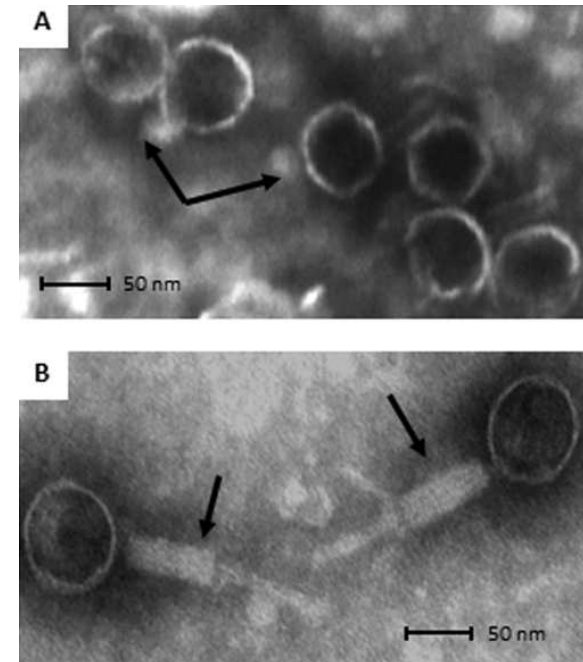
- Seul ou avec DNase, phase II

Yang, Pharm Res 2010

- Fosfomycine + tobramycine nébulisée ?

Et encore beaucoup d'idées ...

- Bactériophages →
- Bactéries kamikazes
 - E Coli auto-destructible
- TLR-5
 - Auto-destruction du pyo
- Aminosterols
 - Anti-bactérien, fongicide, virucide ...
 - Forme nébulisée



Alhanout, J Antimicrob Chemother 2011

Conclusion



2002



Traitement ciblé sur
les mutations identifiées

20??