

LES ACTUALITÉS DE LA PNRC

(PLATEFORME NATIONALE DE LA
RECHERCHE CLINIQUE – VAINCRE LA
MUCO)

PENGAM Jocelyne, TEC, CRCM de Roscoff

Référente PNRC à mi temps pour la région grand ouest

Angers le 05/10/2023

- ▶ Anna RONAYETTE-PREIRA qui était responsable des programmes de recherche clinique à VLM est passée adjointe de direction au pôle recherche
- ▶ Elle passe le relais à Lucine Sonnet qui est la nouvelle responsable des programmes de recherche et donc notre responsable au niveau de la PNRC

Rappel sur la PNRC :

Il y a deux entités :

- les référents (TEC, ARC, IRC) pour chaque inter région
- le COPIL (Comité de pilotage) composé des référents, du médecin coordonnateur et son binôme : pour le RMO il s'agit du Dr Sophie RAMEL et du Dr Tiphaine ROUSSEY-BIHOUEE.

Un COMEX (Comité exécutif) a été créé fin 2022 afin de redynamiser la PNRC (essoufflement due à la période COVID). Il est composé actuellement d'Anna RONAYETTE, Alexandre COUDRAT (ARC MucoMED), Raphaël CHIRON (médecin MucoMed). Laetitia GUEGANTON en faisait également partie. Le médecin et le référent sont amenés à tourner.

Actualité des référents :

En 2023, nous avons eu 4 réunions référents en visio. La prochaine réunion en présentiel aura lieu à ROSCOFF les 18 et 19 Octobre prochains.

Nous avons eu une réunion COPIL en visio et une réunion en présentiel à Paris le 21/09 dernier.

Présence de Fiona DUNLEVY responsable qualité au sein de l'ECFS CTN.

Elle souhaitait faire l'état des lieux de tous les CRCM pour voir les moyens humains et matériels de chaque centre. Elle a demandé certains éléments une semaine avant la réunion, d'où le mail envoyé au dernier moment. Merci pour les réponses.

eQUIP (programme d'amélioration de la qualité dans la recherche), nous travaillons sur des sujets choisis tous les ans. En 2023, nous avons réalisé un poster qui a été présenté au congrès européen. Le thème du poster : le réseau français de recherche clinique sur la mucoviscidose : plus de 10 ans d'expérience positive dans la recherche clinique au service des patients.

Le choix de notre prochain travail se fera lors de la prochaine réunion.



Filière MUCO CFTR

46th EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS CONFERENCE
7-10 JUNE 2023 | VIENNA, AUSTRIA



The French Clinical Research network in Cystic Fibrosis : more than 10 years of positive experience in clinical research for patients.

A. Coudrat¹, M. Rouyer², B. Chivot³, M. Abmy⁴, C. Béraldi⁵, S. Ruf⁶, C. Choukrouf⁷, A. De Gail⁸, E. Delort⁹, M. Dubois¹⁰, B. Epaud¹¹, D. Le Roux¹², S. Meunier¹³, B. Orlowski¹⁴, J. Piquet¹⁵, S. Rimeu¹⁶, F. Roux¹⁷, M. Szwed¹⁸, I. Szwed¹⁹, L. Szwed²⁰, A. Penoyet²¹
¹ Hospices civils de Lyon, France; ² Hospices civils de Lyon, France; ³ Hospices civils de Lyon, France; ⁴ Hospices civils de Lyon, France; ⁵ Hospices civils de Lyon, France; ⁶ Hospices civils de Lyon, France; ⁷ Hospices civils de Lyon, France; ⁸ Hospices civils de Lyon, France; ⁹ Hospices civils de Lyon, France; ¹⁰ Hospices civils de Lyon, France; ¹¹ Hospices civils de Lyon, France; ¹² Hospices civils de Lyon, France; ¹³ Hospices civils de Lyon, France; ¹⁴ Hospices civils de Lyon, France; ¹⁵ Hospices civils de Lyon, France; ¹⁶ Hospices civils de Lyon, France; ¹⁷ Hospices civils de Lyon, France; ¹⁸ Hospices civils de Lyon, France; ¹⁹ Hospices civils de Lyon, France; ²⁰ Hospices civils de Lyon, France; ²¹ Hospices civils de Lyon, France.

INTRODUCTION

- The French clinical research network called "Plateforme Nationale de Recherche Clinique" (PNRC) was created in 2009 on impulse of the patients' organization "Vaincre la Mucoviscidose", the French cystic fibrosis society and French investigators from the ECFS-CTN.
- PNRC is a tool available for all stakeholders to facilitate clinical research by improving the quality of academic projects, the patients recruitment in all trials and the communication for all French CF-care centers.
- PNRC has been set up with the establishment of a steering committee (Steveco) and the creation of 8 Clinical Research Coordinator positions (CRC), Clinicians, CRC & patients' organization representatives are involved in the Steveco.



OBJECTIVES & METHOD

- The PNRC is now more than 10 years old. There is enough to perform an assessment of the network's activities and to write a report:
 - By highlighting all actions achieved during a five-years period (2017-2022).
 - By using a "SWOT" questionnaire (Strengths, Weaknesses, Opportunities & Threats).
 - By highlighting clinical research data collected from the CF French registry.
- This is a good opportunity to describe:
 - The most relevant actions carried out by the platform,
 - Which pitfalls were encountered and how they've been managed,
 - Which future plans could be addressed.

RESULTS (quantity assessment)

- PNRC IN NUMBERS : Clinical trials data from the CF French registry
- Data regarding clinical trials : study's name, study's type, period of patient participation - participating sites, discontinuations or successful results.
- Use of all data collected to highlight CF clinical trials activities in France.



RESULTS (quality assessment)

- PNRC's activities : 22 projects were presented in the last 5 years to advise and guide CF research project leaders.
- Set-up a tool to collect data regarding inclusions in CF clinical trials (included in the French Registry).
- Standardization of the extra cost : harmonization for industrial studies.
- Communication :
 - Steveco's newsletter shared with all CF centers.
 - SWOT regarding clinical research activities in every region.
 - Swot analysis Report 2017-2022.
 - SWOT analysis (April 2023) to Steveco members (response rate 82%).
 - Valorization of PNRC's activities by an article published in PCO's magazine.
- Use of EQUIP-CTN program to build :
 - A flyer about clinical research for CF patients and relatives.
 - A national clinical finder: <https://assisted-trials.vaincrelamucoviscidose.org/>
 - A template letter for patient to share trial results and thank them for their participation.
- Interaction and collaboration with the ECFS-CTN :
 - Provide support to set up C&F Investigator Initiated Trial from ECFS-CTN in France.
 - CTN report translation / communication toward French community.
 - Feasibility questionnaires.
 - Coordinators involved in CTN activities.

CLINICAL RESEARCH COORDINATOR POSITION (CRC)

To facilitate regional, national and european coordination, a position of CRC (study nurse/clinical research associate) has been created within the PNRC.

To date, 8 CRC (full or part-time job) for one area (region) alone, duo (annual budget = 350 000 K).

CRC missions: focus on clinical research (for more details on all missions please use the QR CODE).



COMMUNICATION



CONCLUSION & PERSPECTIVES

The activity report on the last 5 years lead to highlight the strengths and weaknesses of the PNRC, to identify actions to optimize the network and perspectives to be implemented for the future, some have already been implemented:

- Strong points**
 - Collaborative work is helpful (more efficiency, harmonization of practices...).
 - The PNRC is a major tool to optimize CF clinical trials in France.
- Weak points**
 - Actions are not visible enough (lack of communication).
 - There is a weakness regarding use dynamics.
- Perspectives**
 - Relevant activity indicators need to be defined and reporting tools to be put in place.
 - Several communication tools, both internal and external, are already being developed to improve visibility (annual report, ECFS abstract, posters, publications in ACF...).
 - The Steering Committee has been enlarged (more clinicians) to give a new dynamic.
 - An Executive Committee has already been set up in early 2023 to emerge the PNRC (weekly meetings to propose a strategic vision and an actions plan). The proposal of a research project led by the PNRC has quickly emerged and is being drafted.

The PNRC is an efficient collaborative clinical research network, led by a dynamic group of Clinical Research Coordinators allowing an increase of clinical projects ongoing in France and patients' inclusions. The platform has become today a key player in the national and international clinical research and is ready for future innovative trials.

CONTACT

<http://www.recherchecliniquemucos.fr/index.php/fr/>
Alexandre Coudrat alexandre.coudrat@outlook.fr
Anna Ronayette a-ronayette@vaincrelamuco.org



Actualité inter régionale :

Etude DIAPASOM (Amelie GIBORY : diététicienne Tours Adulte)

Projet de Recherche paramédical visant à "**Montrer qu'un programme structuré associant une prise en charge diététique et une activité physique adaptée, permettrait d'augmenter le pourcentage de masse maigre à 12 mois des patients adultes atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation F508del et traités par Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor**".

les CRCM du Grand Ouest sont associés à ce projet.

LES NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

Morgane Auffret, IRC, CRCM
de Roscoff

Référente PNRC à mi temps
pour la région grand ouest

Angers le 05/10/2023

Méthodes et transfert des gènes / acides nucléiques

Non viral



ARNm
vecteurs viraux adéno-associés (AAV)
Oligonucléotides anti sens (ASO)
(supresseur d' ARNt)

viral



vecteurs viraux avec l'Herpès simplex

Génome editing

Les vecteurs viraux ne sont pas des virus, Les vecteurs viraux sont des particules virales véhiculant un génome artificiellement modifié en regard de celui de la souche virale dont le vecteur est dérivé

ARNm comme base de thérapies du CFTR

L'ARNm est composé de nanoparticules lipidiques

Fragile

Travaille dans le cytoplasme

Pas d'insertion dans le chromosome

Durée courte

Administrations fréquentes

faible risque d'immunogénicité

Translate Bio : étude multi doses de phase 2 , n'a pas démontré d'efficacité pour traiter la mucoviscidose

Nouveaux essais à venir à bases d'ARN(m) (Biotech) : modifications du LPN et de l'ARNm

Ancturus

Recode therapeutics,

Vertex/Moderna (ils ont annoncé que leur traitement par ARNm a été approuvé par la FDA)

Splisense

Splisense

SPL84 : pour la mutation 3849 + 10 kb > T , étude de phase 1-2

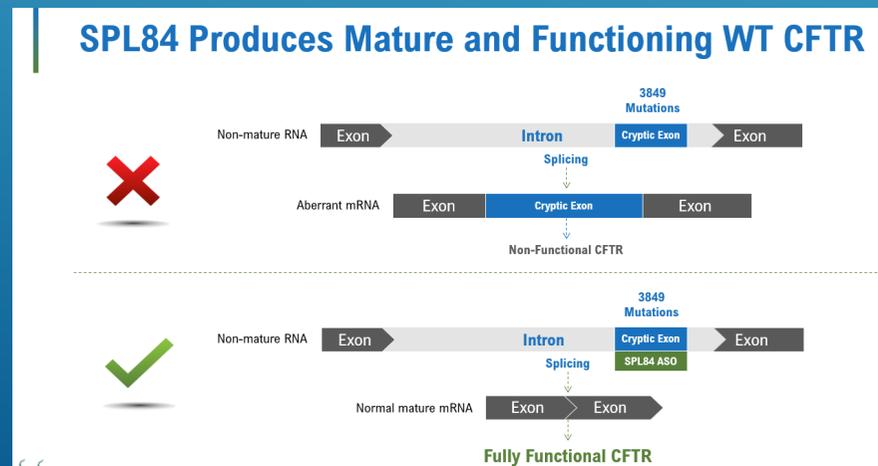
La mutation C->T de 3849+10 kb est catégorisée comme une mutation de classe V (entraînant une réduction des quantités de protéines CFTR à la surface des cellules). La mutation C->T de 3849+10 kb entraîne un défaut d'épissage spécifique dans le CFTR, entraînant l'inclusion de 84 nucléotides introniques comme exon cryptique dans l'ARN CFTR. Cet exon cryptique contient un codon d'arrêt prématuré, conduisant à la dégradation d'une fraction significative de l'ARN ainsi qu'à la production de protéine CFTR non fonctionnelle tronquée.

Défi

Bien que les modulateurs CFTR soient approuvés pour les patients porteurs de la mutation 3849 aux États-Unis, leur effet est très minime. Dans l'UE, en raison du manque d'efficacité, aucun médicament modulateur CFTR n'est approuvé pour ces patients spécifiques. Par conséquent, un traitement plus efficace est nécessaire pour les patients porteurs de la mutation 3849.

Solution SpliSense

Notre ASO SPL84, délivré par inhalation, pénètre efficacement les cellules cibles dans les poumons, et se lie spécifiquement à la région cible, empêchant ainsi l'inclusion de 84 nucléotides introniques comme exon cryptique, et générant une protéine CFTR pleinement fonctionnelle.



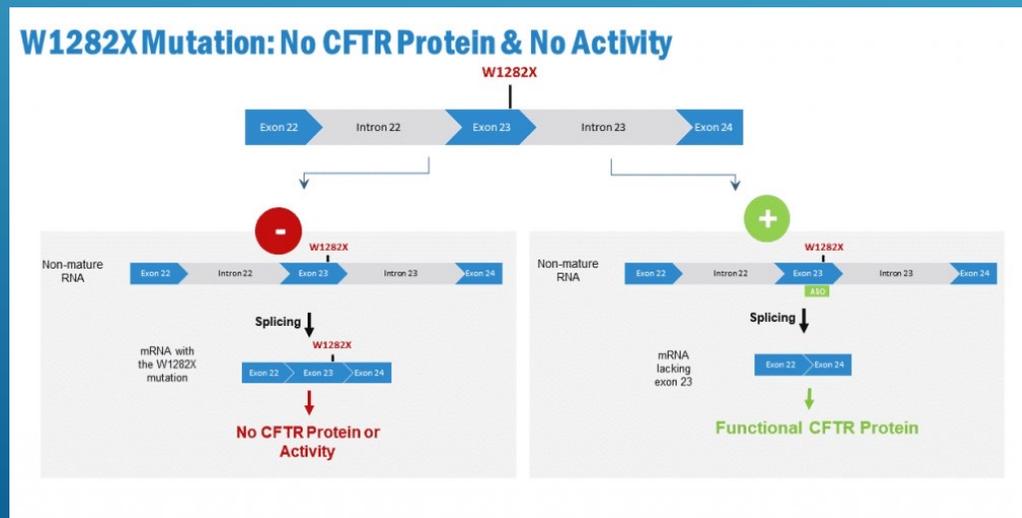
SPL23 : pour la mutation W1282X, en attente de validation du protocole

La mutation W1282X de la FC génère un codon de terminaison prématurée (PTC), conduisant à la dégradation de l'ARN
Défi

W1282X ne répond pas aux médicaments modulateurs CFTR. Les patients hétérozygotes porteurs de la mutation F508del et d'une mutation fonctionnelle minimale réagissent à la trithérapie Vertex (Trikafta®). De manière significative, environ 50% des patients atteints de mucoviscidose porteurs de W1282X présentent également une mutation non F508DEL sur le deuxième allèle. Pour ces patients, aucun traitement efficace n'est disponible.

Solution SpliSense

SPL23 ASO donné par inhalation, pénètre les cellules et induit le saut sur l'exon 23 dans la transcription CFTR. Le saut de l'exon 23 contourne le NMD conduisant à un CFTR mature et actif. L'activité de ces canaux CFTR peut être augmentée par des modulateurs CFTR.



Nouveaux vecteurs adéno-viraux

- Petite capacité de transport (hCFTR R tronqué)
- Besoin d'entrer dans le noyau
- Reste en grande partie épisomal (peut-être une certaine intégration chromosomique)
- Durée modérée dans le modèle animal
- Réponses immunitaires pré existantes et induites
- Perte d'efficacité sur l'administration répétée

Nouvelles capsides :

- évolution dirigée (4 D Molecular Therapeutics)
- mutagénèse dirigée vers le site (Spirovant)



4 D Molecular Therapeutics

4DMT							
VECTOR DELIVERY	PRODUCT CANDIDATE	INDICATION	RESEARCH CANDIDATE	IND-ENABLING	PHASE 1/2	PHASE 3	CLINICAL TRIAL
PULMONOLOGY A101 Aerosol	4D-710	Cystic Fibrosis modulator-ineligible					
		Cystic Fibrosis eligible for modulators					

Tests avec une faible dose terminés : bonne sécurité d'emploi, bonne efficacité de transduction

SPIROVANT

Disease	Research	Preclinical	Clinical
CYSTIC FIBROSIS	▶ SP-101 (AAV-hCFTR Δ R)		
CYSTIC FIBROSIS	▶ SP-102 (LV)		

SP-101 - une nouvelle thérapie génique AAV inhalée pour traiter la mucoviscidose

Les tentatives antérieures de traitement de la mucoviscidose par thérapie génique AAV étaient bien tolérées mais entravées par une faible efficacité. Le candidat principal SP-101 de Spirovant est optimisé pour surmonter les obstacles historiques. SP-101 est composé d'une nouvelle capsid AAV, AAV2.5T, qui a été sélectionnée pour son tropisme élevé du côté apical des cellules épithéliales des voies respiratoires humaines, qui est présent du côté luminal des voies respiratoires ciblées par la voie d'inhalation. Il contient également un minigène CFTR humain (hCFTR R)

Les données précliniques indiquent que l'administration concomitante de doxorubicine, une petite molécule chimiothérapeutique et inhibiteur du protéasomes, est essentielle pour corriger la mucoviscidose. Il a été démontré que la doxorubicine augmente fortement la production de protéine CFTR fonctionnelle en facilitant la translocation des génomes AAV dans le noyau cellulaire. L'administration inhalée de SP-101 et de doxorubicine aux furets CF a donné lieu à une expression efficace du CFTR pulmonaire, ce qui donne à penser que le mucus accumulé n'est pas un obstacle supplémentaire au SP-101. De plus, l'expression CFTR a augmenté avec l'augmentation des doses de SP-101 et de doxorubicine et a été durable (affiche et présentation du CCNFC 2021). Spirovant est la seule entreprise développant la thérapie génique AAV inhalée de concert avec une petite molécule de transduction.

Herpès Simplex comme vecteur viral

Large capacité de transport (2 copies de hCFTR)

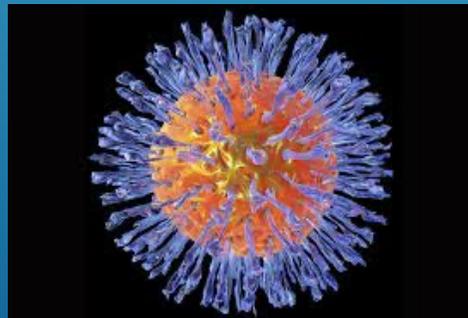
Doit entrer dans le noyau

Reste épisomal

A été initialement développé pour les maladies neuronales et de la peau

Manque de données sur les poumons :

- durée de son expression?
- efficacité après des administrations répétées?



Krystal Biotech

Product	Protein	Indication	Discovery	Preclinical	Phase 1/2	Phase 3	Commercial	
KB407 ^{TRF}	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)	Cystic Fibrosis						

Actuellement, les thérapies ne sont pas entièrement correctives, et 10 % des patients ne sont admissibles à aucune thérapie car ils ne produisent aucune protéine

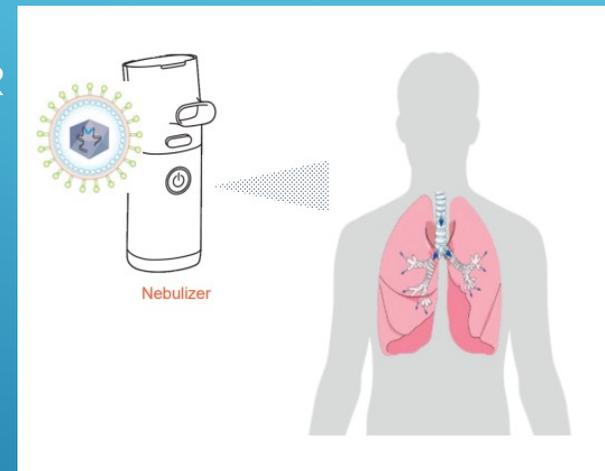
Leur vecteur HSV-1 a le potentiel de servir à la thérapie génique dans la mucoviscidose

- Accommode les gros gènes et les éléments nécessaires
- Se prête à une administration rapide et non invasive par inhalation
- Tropisme naturel des cellules épithéliales, par exemple celles qui tapissent les voies respiratoires
- Non cytotoxique
- Ne stimule pas la réponse immunitaire
- Convient bien à l'administration répétée dans des environnements hautement inflammatoires

Caractéristiques du produit KB407:

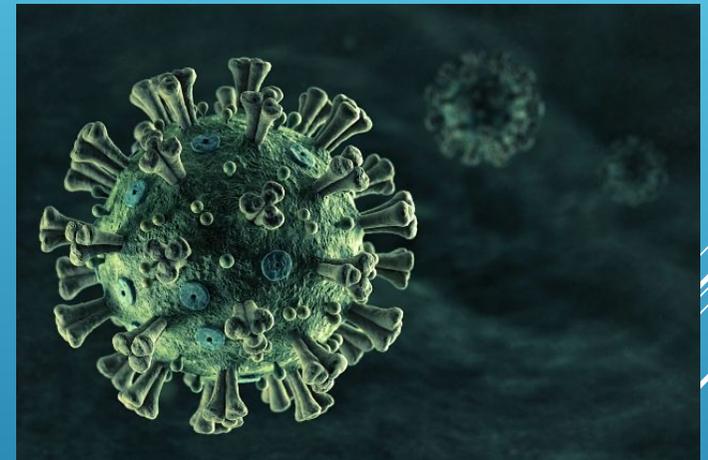
- Pas de réplication HSV-1
- Fournit deux copies complètes de la protéine CFTR humaine
- Durée prévue de nébulisation inférieure à 30 minutes, en utilisant un nébuliseur disponible dans le commerce
- L'administration épisodique du gène CFTR ne perturbe pas l'ADN cellulaire
- Possibilité de redoser à nouveau et/ou d'ajuster la dose au fil du temps en fonction du renouvellement cellulaire des poumons

KB407 est sûr et bien toléré chez les primates non humains



Lentivirus

ARN viral
Intégration dans le génome
Expression à long terme
Besoin de modifications des protéines membranaires
Possibilité d'administrations répétées



Que penser de tout ça?

- 1) Les patients présentant des mutations nulles (codons stop) développeront-ils des réponses immunitaires après le transfert génétique?
- 2) Fréquence et redosage?
 - dépend du gène ou de l'acide nucléique
 - autres cellules visées
 - durée de vie des différentes cellules pulmonaires
- 3) Est-ce que les patients CF peuvent participer aux essais cliniques?
 - la réponse dépend du type d'étude sélectionnée
 - évaluer l'efficacité, la sécurité, la complexité du protocole, le roll-over si cela réussit
 - le point de vue des sponsors et des patients CF peut différer
 - compétition pour un petit nombre de patients
- 4) Design de l'étude? (petit nombre de sujets, VEMS variable, test de la sueur non approprié)
- 5) besoin d'un suivi à long terme : ça dépend du gène / de la construction de l'acide nucléique (viral/non viral)

CONCLUSION

Développement de plusieurs nouvelles thérapies ciblées pour les patients non répondeurs aux modulateurs :

- vecteurs viraux pour la thérapie génique
- thérapies de l'ARNm avec des vecteurs non viraux
- oligonucléotides anti-sens

Des progrès significatifs ont été réalisés

Plusieurs essais sont en cours ou sont planifiés