

# Newsletter HIT-CF Europe

Février 2022



Le projet HIT-CF a pour objectif d'apporter des nouvelles options de traitements pour les personnes atteintes de mucoviscidose avec un profil génétique ultra-rare. L'objectif du projet est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de candidats-médicaments proposés par des laboratoires pharmaceutiques partenaires chez des patients sélectionnés grâce aux tests réalisés en laboratoire sur leurs organoïdes.



Nous sommes très heureux de pouvoir, via cette 1ère newsletter de l'année, vous donner des informations plus concrètes sur l'essai CHOICES, dont les préparatifs battent leur plein dès maintenant ! FAIR Therapeutics s'occupe actuellement du processus de "remplissage et de finition", ce qui signifie que les matières premières des médicaments sont transformées en pilules emballées dans des flacons. **Nous prévoyons d'inclure les premiers participants à CHOICES durant cet été.**

## Qui sera invité à participer à CHOICES ? Et quand ?

La sélection des participants se fait de manière très concise et est basée sur la réponse des organoïdes lors des tests en laboratoire. 52 personnes participeront à CHOICES. Parmi elles, 26 personnes dites « bons répondeurs », dont les organoïdes ont montré une forte réponse aux médicaments testés. On s'attend à ce que ces personnes présentent également une bonne réponse clinique aux médicaments. 26 autres participants "sélectionnés au hasard" participeront à CHOICES. Les organoïdes de ces personnes ont montré une variété de réponses lors des tests (à la fois élevées et faibles). Il est important de les inclure dans l'essai pour valider le modèle organoïde en tant que prédicteur de la réponse clinique. **Si vous êtes invité à participer à CHOICES, la réponse de vos organoïdes aux médicaments testés vous sera communiqué après votre participation.** C'est ce qu'on appelle « à l'aveugle », et il est important de s'assurer que les résultats de l'essai clinique sont aussi objectifs que possible. **L'équipe de l'HIT-CF a contacté avec les médecins des patients sélectionnés. Ainsi votre médecin vous dira dans les prochaines semaines si vous êtes sélectionné ou non pour CHOICES.**

## À quoi ressemblera l'essai CHOICES ? À quoi devez-vous vous attendre ?

Dans le cadre de CHOICES, une thérapie composée d'un potentialisateur (diprocaftor), d'un correcteur (posenaftor) et d'un amplificateur (nesolicaftor) de CFTR sera testée. Cette trithérapie devrait augmenter le nombre de canaux CFTR fonctionnels à la surface des cellules. **CHOICES est un essai clinique croisé, randomisé, en double aveugle et contrôlé versus placebo.** Qu'est-ce que cela signifie ?

- double aveugle : ni les patients, ni les soignants (médecin, infirmières, techniciens, etc.) ne savent si le patient reçoit le médicament à l'étude ou un placebo. C'est important pour garantir l'impartialité des résultats de l'étude. Seul le chercheur qui analyse les résultats saura ce que le patient a reçu et sera en mesure de tirer des conclusions,
- contrôlé versus placebo : le médicament à l'étude est comparé à un placebo. Cela permet de tirer des conclusions solides sur les effets du médicament étudié,
- croisé (crossover): tous les participants recevront à la fois le médicament à l'étude et le placebo dans un ordre aléatoire. Après un certain temps, les participants qui ont d'abord reçu le médicament à l'étude passeront au placebo, et vice versa (voir figure page suivante).

**L'étude durera 42 semaines** et comprendra 4 phases. Les deux premières phases sont de 8 semaines. Entre la phase 1 et la 2, il y aura une période d'élimination de 8 semaines nécessaire pour s'assurer qu'il ne reste aucun médicament dans l'organisme des participants. A l'issue de cette période (« crossover »), les participants passent du médicament à l'étude au placebo ou vice versa. La phase 2 est immédiatement suivie de la phase 3, qui dure 16 semaines et permettra aux chercheurs de tirer des conclusions à plus long terme sur le médicament à l'étude. Un suivi de 2 semaines clos l'étude.

En savoir plus sur le projet HIT-CF: [www.hitcf.org](http://www.hitcf.org) ou pour prendre contact : [HITCF@umcutrecht.nl](mailto:HITCF@umcutrecht.nl)



BIOTECHSUBSIDY



KU LEUVEN



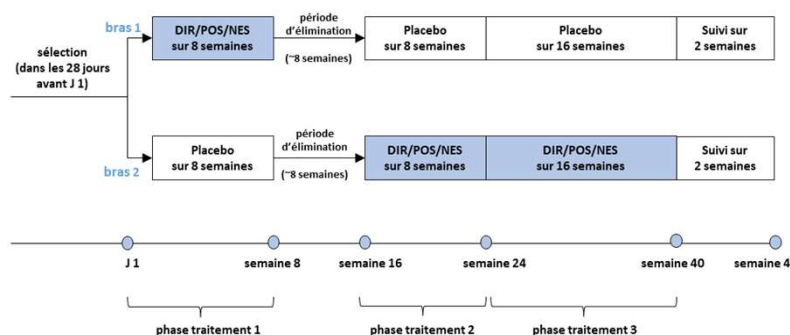
# Newsletter HIT-CF Europe

Février 2022



Le projet HIT-CF a pour objectif d'apporter des nouvelles options de traitements pour les personnes atteintes de mucoviscidose avec un profil génétique ultra-rare. L'objectif du projet est d'évaluer l'efficacité et la sécurité de candidats-médicaments proposés par des laboratoires pharmaceutiques partenaires chez des patients sélectionnés grâce aux tests réalisés en laboratoire sur leurs organoïdes.

Comme il s'agit d'un essai randomisé, c'est un ordinateur qui décide par le hasard quel participant se trouve dans le premier ou le deuxième "bras" de l'étude et est traité pendant 8 ou 24 semaines avec le médicament à l'étude. **12 visites au CRCM dans le cadre de l'étude seront nécessaires, complétées par 5 appels téléphoniques d'une personne du CRCM impliquée dans l'étude.**



## Je ne suis pas sélectionné pour CHOICES, quelles sont mes options ?

Nous sommes heureux qu'un nouveau partenaire pharmaceutique ait rejoint le consortium HIT-CF. Comme indiqué dans la newsletter précédente, l'essai **Lonodelestat de Santhera destiné aux personnes dont l'organoïde n'a réagi à aucun des candidats-médicaments lors des tests débutera ce printemps**. Le protocole de l'étude est en cours d'évaluation et les centres seront contactés dans les semaines à venir. Votre médecin au CRCM vous informera de vos possibilités !

En outre, l'équipe HIT-CF est également en contact avec d'autres entreprises intéressées par des études chez les participants inclus dans HIT-CF, notamment des études de thérapie génique. De plus amples informations à ce sujet suivront. Enfin, l'essai Eloxx débutera fin 2022 - début 2023.

## La réponse individuelle d'organoïdes à tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) sera partagée.

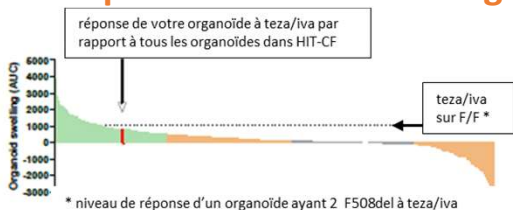
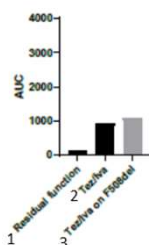


Fig. 1: niveau de gonflement des organoïdes en réponse à teza/iva



organoïde avec mutation à fonction résiduelle seul (1) ou avec teza/iva (2); organoïde avec 2 mutations F508del avec teza/iva(3)

Fig. 2: niveau de gonflement d'organoïdes sans ou avec teza/iva

En plus des candidats-médicaments, le tezacaftor/ivacaftor (Symkevi®) a également été testé sur les organoïdes. Les réponses individuelles des organoïdes au tezacaftor/ivacaftor seront communiquées aux personnes incluses dans HIT-CF non sélectionnées pour CHOICES.

Le calendrier dépendra du centre où vous êtes suivi : comme seulement 52 personnes participeront à CHOICES, l'essai ne se déroulera pas dans tous les centres. Les personnes suivies dans les centres qui participent à CHOICES seront informées après la fin des inclusions dans l'essai en automne. Ceci afin de s'assurer que les personnes sur liste d'attente pour une inclusion dans CHOICES, restent aveugles quant à leur réponse d'organoïdes jusqu'à ce que l'étude soit lancée. Les personnes suivies dans les autres centres seront informées de leurs résultats individuels dans les semaines à venir.

Le rapport contenant vos résultats individuels contiendra un graphique en cascade (figure 1) montrant comment vos organoïdes ont réagi par rapport à tous les autres organoïdes. La figure 2 compare les résultats de vos organoïdes à ceux d'une personne présentant une double mutation F508del. Votre médecin au CRCM vous expliquera vos résultats. N'hésitez pas à poser des questions si quelque chose n'est pas clair !

**Important:** les personnes ne présentant que des mutations stop (nom incluant un "X") **ne recevront pas** la réponse individuelle d'organoïdes, car le tezacaftor/ivacaftor n'a pas été testé sur leurs organoïdes (aucun effet n'était attendu).

En savoir plus sur le projet HIT-CF: [www.hitcf.org](http://www.hitcf.org) ou pour prendre contact : [HITCF@umcutrecht.nl](mailto:HITCF@umcutrecht.nl)



BIO TECHSUBSIDY



KU LEUVEN

