

Communiqué de presse  
Paris, le 23 avril 2024

## **Les premiers résultats de l'essai clinique du GNT0004, thérapie génique pour la myopathie de Duchenne de Généthon présentés au congrès Myology 2024**

Ce jour, Francesco Muntoni, investigateur principal de l'essai multicentrique international de thérapie génique pour la myopathie de Duchenne mené par Généthon avec le produit GNT0004, a exposé le design original de l'essai et ses premiers résultats lors du congrès scientifique international Myology 2024 qui se tient actuellement à Paris.

L'essai dont Généthon est le promoteur combine les phases I/II/III et associe une étape d'escalade de dose, suivie d'une phase pivotale à la dose finalement choisie. L'essai a reçu une autorisation en France et au Royaume-Uni et inclut des garçons de 6 à 10 ans, atteints de myopathie de Duchenne et ayant conservé leur capacité de marche. Il a démarré en 2021 et il a repris fin 2022 après résolution d'un effet secondaire rencontré chez le premier patient, similaire à ceux observés dans d'autres essais, et discutés au sein d'un groupe collaboratif entre les promoteurs de différents essais de thérapie génique pour la même maladie.

5 patients âgés de 6 à 10 ans ont été traités à ce jour par GNT0004, 4 en France et 1 au Royaume-Uni. 2 patients ont été traités à la première dose et 3 au second palier de dose.

**Les résultats de sécurité et de pharmacodynamie présentés à Myology 2024 montrent une bonne tolérance du GNT0004 associé à un traitement prophylactique immunologique transitoire, ainsi que des données d'efficacité, tant en termes d'expression de microdystrophine que d'amélioration fonctionnelle. À la dose de  $3 \times 10^{13}$  vg/kg (second palier de dose), on observe chez les patients :**

- 8 semaines après injection, jusqu'à 85% de fibres musculaires exprimant la microdystrophine (moyenne 54% ; 15%-85%) mesurées par immunohistochimie, et une reconstitution du complexe de protéines associées à la dystrophine. Cette expression coïncide avec un nombre significatif de copies de génome du vecteur/noyau de fibres musculaires, jusqu'à 2.4 (moyenne 1.2 ; 0,4-2,4)
- une baisse du taux de CPK (un biomarqueur de souffrance musculaire) comprise entre 50% et 87% (moyenne : 74%) 12 semaines après traitement, et persistante (jusqu'à 18 mois de suivi pour le premier patient traité à cette dose).

Les résultats d'efficacité à un an du premier patient du deuxième palier de dose démontrent une évolution clinique positive, avec un score clinique NSAA en amélioration. D'autres

fonctions évaluées (temps de marche sur 10 mètres, temps pour se relever du sol) confirment une amélioration notable des performances mesurables.

Il est à noter que la dose retenue est inférieure à celles mises en œuvre dans d'autres essais de thérapie génique pour la myopathie de Duchenne.

Après l'avis positif du DMC (Comité Médical Indépendant), Généthon prépare en lien avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) le passage à l'étape pivot européenne de l'essai.

#### **A propos de GNT0004**

Le produit de thérapie génique GNT0004 est composé d'un vecteur AAV8 (virus adeno-associé) et du transgène optimisé hMD1, une version raccourcie mais fonctionnelle du gène codant la dystrophine, la protéine déficiente chez les personnes atteintes de myopathie de Duchenne. Ce vecteur est conçu pour s'exprimer dans les tissus musculaires et également dans le cœur, grâce à une séquence promotrice Spc5-12 spécifique de ces tissus. Le GNT0004 est administré par une injection intraveineuse unique. Il a été mis au point par Généthon, en partenariat avec les équipes du Pr Dickson (University of London, Royal Holloway) et de l'Institut de Myologie (Paris).

#### **A propos de la myopathie de Duchenne**

La myopathie de Duchenne est une maladie génétique rare évolutive qui touche l'ensemble des muscles de l'organisme et qui concerne 1 garçon sur 5000. Elle est liée à des anomalies du gène responsable de la production de la dystrophine, une protéine de structure essentielle à la stabilité des membranes des fibres musculaires et à leur métabolisme. L'absence de la dystrophine conduit à une dégénérescence progressive des muscles squelettiques et cardiaque, une perte de la marche et des capacités respiratoires, une cardiomyopathie et le décès entre 20 et 40 ans.

#### **A propos de Généthon**

Pionnier dans la découverte et le développement de thérapies géniques pour les maladies rares, Généthon est un laboratoire à but non lucratif, créé par l'AFM-Téléthon. Un premier médicament de thérapie génique, auquel Généthon a contribué, a obtenu sa mise sur le marché pour l'amyotrophie spinale. Avec plus de 220 scientifiques et professionnels, Généthon a pour objectif de mettre au point des thérapies innovantes qui changent la vie des patients souffrant de maladies génétiques rares. Treize produits de thérapie génique issus de la recherche de Généthon, ou auxquels Généthon a contribué, sont en cours d'essais cliniques pour des maladies du foie, du sang, du système immunitaire, des muscles et des yeux. Sept autres produits sont en phase de préparation pour des essais cliniques au cours des cinq prochaines années.

**En savoir plus sur [www.genethon.fr](http://www.genethon.fr)**

Contact Presse :

Stéphanie Bardon – [sbardon@afm-telethon.fr](mailto:sbardon@afm-telethon.fr) / 06.45.15.95.87