

#ASGCTBreakthroughs24

Résultats positifs de la première phase de l'essai de thérapie génique pour la myopathie de Duchenne (GNT0004) : Généthon prévoit le démarrage de la phase pivot

- *Validation de la dose thérapeutique au terme de la première partie de l'essai ayant inclus 5 patients*
- *Stabilisation des scores NSAA des patients traités à la dose supérieure, comparée à une baisse chez les patients non traités de l'étude parallèle d'histoire naturelle de la maladie, après 1 à 2 ans de suivi*
- *Phase confirmatoire en Europe prévue mi-2025 et aux Etats-Unis.*

Généthon a présenté hier, lors du congrès Breakthroughs in Muscular Dystrophy organisé par l'American Society of Gene & Cell Therapy à Chicago, les résultats concluants de la phase d'escalade de dose de son essai multicentrique international évaluant la thérapie génique GNT0004 dans la myopathie de Duchenne. 5 patients, âgés de 6 à 10 ans, ont été traités, 2 à la première dose et 3 au second palier de dose. Cette première partie de l'essai clinique visant à évaluer la tolérance et les premières preuves d'efficacité du traitement s'est terminée fin octobre et a permis de **déterminer la dose thérapeutique pour la phase confirmatoire de l'essai qui devrait démarrer en 2025.**

Les résultats de sécurité et de pharmacodynamie 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 critères cliniques.

À la dose de 3×10^{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 chute 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 les deux premiers patients traités à cette dose).

Pour l'ensemble des patients traités à la dose efficace, les études démontrent également, un à deux ans après le traitement, **une stabilisation des fonctions motrices** mesurées par une échelle d'évaluation clinique comptant 34 points (NSAA). **Pour l'un des patients, une amélioration a même été observée permettant d'atteindre le score maximum de 34, à 12 mois et confirmée à 18 mois après le traitement.**

Voir la vidéo <https://urls.fr/yVRgfJ>

Une évolution remarquable en regard de celle des patients non traités suivis au sein de l'étude d'histoire naturelle menée en parallèle par Généthon, et pour lesquels les fonctions motrices déclinent rapidement sur la même période de temps.

Après revue et avis du Comité de surveillance indépendant, ces résultats concluants permettent à Généthon de lancer la partie confirmatoire de l'essai (phase pivot) avec l'inclusion des premiers patients prévus mi-2025.

« Les résultats du traitement par notre thérapie génique GNT0004 sont très positifs chez les patients traités à la dose supérieure, tant en termes d'expression de la micro-dystrophine que de critères cliniques. Ils démontrent que la thérapie génique peut apporter des solutions à l'une des maladies génétiques les plus complexes. Outre ses résultats, l'atout de notre produit réside dans la dose sélectionnée pour la phase pivot qui est inférieure à celles utilisées dans d'autres essais de thérapie génique pour la myopathie de Duchenne. Notre objectif est de démarrer, dès le 2^{ème} trimestre 2025, la phase confirmatoire que nous mènerons chez plus de 60 enfants en Europe et aux Etats-Unis. » a déclaré Frédéric Revah, directeur général de Généthon.

A propos de GNT0004 et de l'essai

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). L'essai dont Généthon est le promoteur combine les phases I/II/III et associe une étape d'escalade de dose, puis une phase pivotale à la dose finalement choisie. L'essai aujourd'hui mené en France et au Royaume-Uni inclut des garçons de 6 à 10 ans, atteints de myopathie de Duchenne et ayant conservé leur capacité de marche.

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 principalement le garçons (1 sur 5000). Elle est due 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

Contact Presse :

Stéphanie Bardon – communication@genethon.fr / 06.45.15.95.87