

Thérapie génique de la myopathie de Duchenne : **Généthon confirme l'efficacité à deux ans chez les patients** **traités avec son candidat-médicament GNT0004 à la dose** **thérapeutique lors la première phase de son essai clinique**

Généthon, pionnier et leader de la thérapie génique pour les maladies rares, a dévoilé lors de la *MDA Conference* à Orlando des résultats confirmant l'efficacité à long terme de sa thérapie génique GNT0004 dans la myopathie de Duchenne chez les patients traités à la dose thérapeutique dans la première phase d'un essai clinique multicentrique international dont il est le promoteur.

L'essai clinique mené par Généthon inclut des garçons de 6 à 10 ans, atteints de myopathie de Duchenne et ayant conservé leur capacité de marche. Dans la phase d'escalade dose ayant précédé la phase pivot en cours, 5 patients avaient été traités par GNT0004, 4 en France et 1 au Royaume-Uni, dont 2 patients à la première dose et 3 au second palier de dose. Les données présentées, portant sur le suivi à long terme des 3 patients traités au second palier de dose, confirment le maintien à 2 ans de l'efficacité clinique sur différents paramètres, la persistance des effets pharmacodynamiques, ainsi que la sécurité du traitement en combinaison avec une immunosuppression prophylactique transitoire.

À la dose de 3×10^{13} vg/kg, déterminée comme thérapeutique, on observe chez les patients, 2 ans après injection :

- **Un gain significatif sur les fonctions motrices** mesurées par une échelle d'évaluation clinique comptant 34 points (NSAA) : +9 points à 2 ans (données de 3 patients) par rapport à une cohorte de patients non traités suivis en parallèle des patients traités dans les mêmes centres cliniques (appariement par score de propension). Un gain nettement supérieur à la différence minimale considérée comme cliniquement pertinente (>2.5 points).
- **Un bénéfice clinique maintenu à 2 ans**, avec une amélioration sur l'ensemble des tests chronométrés, indicateurs clés pour les patients ambulants, incluant notamment un différentiel, par rapport à des malades non traités, de 173 mètres pour le test de marche de 6 minutes et de + 0,95m/s en vitesse sur le test de marche sur 10 mètres.
- **Une réduction significative et durable des taux de CPK** (un biomarqueur de souffrance musculaire) en moyenne de 70 % à 2 ans (par rapport à l'état de base du patient avant le traitement) et pour le premier patient dont le suivi atteint 3 ans, toujours stabilisé, traduisant un effet durable sur la stabilité de la membrane cellulaire.
- **Un ralentissement de la progression de la maladie objectivé par imagerie**, avec une différence de plus de 18% de la fraction grasseuse dans les muscles (marqueur d'évolution de la maladie), observé par IRM quantitative, comparativement à une cohorte de patients non traités issus de l'histoire naturelle.
- **Une absence d'effet secondaire** grave confirmant la sécurité du produit.

Autorisée par l'Agence du Médicament Européenne (EMA), et celle du Royaume-Uni (MHRA), la phase pivot de l'essai a démarré **à la dose efficace sélectionnée (3×10^{13} vg/kg), inférieure à**

celle utilisée pour les autres candidats-médicaments en essai clinique ou médicament de thérapie génique pour la myopathie de Duchenne.

Cette phase pivot randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle et multicentrique a débutée en septembre dernier dans l'ensemble des sites ouverts et inclura, au total, 72 garçons âgés de 6 à 10 ans, atteints de myopathie de Duchenne et ayant conservé leur capacité de marche.

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. GNT0004 est administré par une injection intraveineuse unique. Il a été mis au point par Généthon, en collaboration, pour les phases précliniques, avec les équipes du Pr Dickson (University of London, Royal Holloway), de l'Institut de Myologie (Paris) et de Caroline Le Guiner (INSERM/Université de Nantes/CHU de Nantes)

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 240 scientifiques et experts, Généthon a pour objectif de mettre au point des thérapies innovantes qui changent la vie des patients souffrant de maladies génétiques rares. Quinze 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. www.genethon.fr

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 généralement entre 20 et 40 ans.

www.genethon.fr

Contact Presse :

Stéphanie Bardon – communication@genethon.fr / 06.45.15.95.87