Communiqué de presse
16 novembre 2023

Résultats de l'essai de thérapie génique dans la myopathie myotubulaire : efficacité sur les fonctions respiratoire et motrice dans cette maladie extrêmement sévère, des défis à relever

- ***Les résultats publiés le 15 novembre dans The Lancet Neurology démontrent un effet thérapeutique majeur sur l'acquisition des fonctions motrice et respiratoire chez des enfants atteints de myopathie myotubulaire.***

- ***Après l'administration par voie intraveineuse du traitement de thérapie génique, 16 enfants sur les 24 traités sont capables de respirer sans assistance, 20 sont en capacité de tenir assis, 12 de tenir debout et 8 de marcher sans soutien.***

- ***Des effets secondaires sévères observés chez 4 patients sont en cours d'investigation***

La revue *The Lancet Neurology* a publié hier les résultats cliniques d'un essai de thérapie génique mené par Astellas Gene Therapies, avec un candidat-médicament conçu à Généthon, chez 24 enfants atteints de myopathie myotubulaire, une maladie très sévère des muscles. Cet essai international, qui se déroule dans 6 centres investigateurs dans le monde, dont I-Motion, centre français d'essais cliniques pédiatriques de l'Institut de Myologie, a permis à la majorité des enfants traités de retrouver des capacités motrices et respiratoires significatives. 16 d'entre eux peuvent désormais respirer sans assistance, 12 se lèvent seuls, 8 marchent. Des effets secondaires sévères qui ont causé le décès de 4 enfants sont en cours d'étude pour en comprendre l'origine.

> *La myopathie myotubulaire est une maladie génétique liée à l'X qui touche 1 garçon nouveau-né sur 50 000. Elle est due à des mutations du gène MTM1 codant la myotubularine, une protéine impliquée dans le fonctionnement des cellules musculaires. Elle se caractérise par une faiblesse musculaire extrême et une insuffisance respiratoire sévère. 50% des enfants atteints décèdent avant l'âge de 18 mois et 75 % avant 10 ans.*

L'équipe d'Ana Buj-Bello, directrice de recherche à l'Inserm et responsable de l'équipe « Maladies neuromusculaires et thérapie génique » à Généthon, a conçu cette thérapie génique qui associe un vecteur viral adéno-associé (AAV8) et le gène MTM1 et démontré son efficacité chez des modèles de la myopathie myotubulaire. Fort de ces résultats, un essai clinique, mené par Astellas Gene Therapies, a été lancé en 2017. 24 enfants de moins de 6 ans atteints de myopathie myotubulaire et sous assistance respiratoire au moins 22h par jour ont été traités **dans deux cohortes : 7 d'entre eux à première dose, 17 autres à une dose plus élevée. Un patient a été traité en France à I-Motion (Hôpital Trousseau – Paris), centre d'essais cliniques pédiatriques de l'Institut de Myologie.**

Cinq ans après le début de l'essai, les résultats montrent que :

- **16 enfants ont pu se passer d'assistance respiratoire, auparavant indispensable 22h/24, dans les 14 à 97 semaines après traitement.**

- **20 enfants peuvent tenir assis au moins 30 secondes. Parmi eux, 12 peuvent se lever seuls et 8 peuvent marcher sans soutien alors qu'aucun enfant ne pouvait le faire avant traitement.**

- **4 enfants montrant des signes d'une pathologie hépatobiliaire pré-existante sont décédés. L'essai a été suspendu le temps de comprendre l'origine de ces complications.**

Les résultats de cet essai clinique démontrent des effets thérapeutiques majeurs en permettant à des enfants jusqu'à présent hypotoniques, trachéotomisés et gastrotomisés, de respirer seuls, se lever et même marcher. La thérapie génique représente donc le premier traitement potentiel pour cette maladie rare et très sévère.

« J'ai consacré toute ma carrière à travailler sur la myopathie myotubulaire. Des années de recherche ont été nécessaires pour imaginer, concevoir le vecteur-médicament et en démontrer l'efficacité pour cette maladie très sévère et complexe. Même si nous devons absolument comprendre les raisons des effets secondaires observés dans le cadre de cette étude clinique, il est exceptionnel de voir des enfants que l'on savait condamnés faire d'incroyables progrès grâce à ce candidat-médicament » souligne Ana Buj-Bello, chercheuse à Généthon, directrice de recherche à l'Inserm, co-auteure des travaux précliniques qui ont permis la réalisation de cet essai clinique.

« Ces résultats cliniques montrent à la fois combien la thérapie génique peut être spectaculairement efficace et les défis qui restent à relever notamment dans le domaine des effets secondaires dans certains contextes. Si nos équipes sont déjà engagées dans la compréhension et l'anticipation de ces questions, les connaissances issues de cet essai clinique qui mettent en évidence certaines limites et susceptibilités hépatiques particulières, sont riches d'enseignement pour toute la communauté scientifique. Je tiens à saluer l'excellence des travaux d'Ana Buj-Bello qui ont permis des effets thérapeutiques majeurs chez la majorité des enfants traités, et qui représentent le premier traitement potentiel pour cette maladie rare et mortelle » ajoute Frédéric Revah, directeur général de Généthon.

« A I-Motion, nous avons eu l'opportunité de pouvoir administrer ce traitement innovant à un patient en France, en 2020. Son évolution est rassurante, mais comme pour toutes les études, nous restons vigilants sur le suivi » Andreea Seferian, Neuropediatre à I-Motion Plateforme d'essais cliniques pédiatriques et investigatrice de l'essai.

→ Découvrez les progrès du jeune malade traité en France : https://www.youtube.com/watch?v=F4niMKa0vtI

Publication : Safety and efficacy of gene replacement therapy for X-linked myotubular myopathy (ASPIRO): an open-label dose-escalation trial

Perry B Shieh, MD,[1] Nancy L Kuntz, Prof, MD,[2] James J Dowling, Prof, MD,[3] Wolfgang Müller-Felber, Prof, MD,[4] Carsten G Bönnemann, Prof, MD,[5] Andreea M Seferian, MD,[6] Laurent Servais, Prof, MD,[7] Barbara K Smith, PhD,[8] Francesco Muntoni, Prof, MD,[9] Astrid Blaschek, MD,[4] A Reghan Foley, MD[5], Dimah N Saade, MD[10], Sarah Neuhaus, DO,[5] Lindsay N Alfano, DPT,[11] Alan H Beggs, Prof, PhD,[12] Ana Buj-Bello, PhD,[13,14] Martin K Childers, DO,[15] Tina Duong, PhD,[16] Robert J Graham, MD,[12] Minal Jain, DSc,[17] Julie Coats, DPT,[18] Vicky MacBean, PhD,[19] Emma S James, DPhil,[20] Jun Lee, PhD,[20] Fulvio Mavilio, Prof, PhD,[20,21] Weston Miller, MD,[20] Fatbardha Varfaj, PhD,[20] Michael Murtagh, BS,[20] Cong Han, PhD,[22] Mojtaba Noursalehi, PhD,[20] Michael W Lawlor, MD,[23] Suyash Prasad, MBBS,[20] Salvador Rico, MD[20]

[1]University of California, Los Angeles, CA, USA; [2]Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL, USA; [3]Hospital for Sick Children, Toronto, Canada; 4Klinikum der Universität München, Munich, Germany; [5]Neuromuscular and Neurogenetic Disorders of Childhood Section, NINDS, NIH, Bethesda, MD, USA; [6]I-Motion, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France; [7]I-Motion, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France, Neuromuscular Center, University and University Hospital of Liège, Belgium, and Department of Paediatrics, MDUK Oxford Neuromuscular Centre & NIHR Oxford Biomedical Research Centre, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; [8]University of Florida, Gainesville, FL, USA; [9]National Institute for Health Research, Great Ormond Street Hospital Biomedical Research Centre, University College London Institute of Child Health, London, United Kingdom; [10]University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, IA, USA; [11]The Abigail Wexner Research Institute at Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH, USA; [12]Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; [13]Généthon, Evry, France; [14]Université Paris-Saclay, Univ Evry, Inserm, Généthon, Integrare research unit UMR_S951, Evry, France; [15]University of Washington, Seattle, WA, USA; [16]Stanford University, Palo Alto, CA, USA; [17]NIH Hatfield Clinical Research Center, Bethesda, MD, USA; [18]Astellas Gene Therapies, San Francisco, CA, USA; [19]Department of Health Sciences, Brunel University London, London, United Kingdom; [20]Formerly of Astellas Gene Therapies (formerly Audentes Therapeutics), San Francisco, CA, USA; [21]Department of Life Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; [22]Astellas Pharma Global Development, Northbrook, IL, USA; [23]Medical College of Wisconsin and Diverge Translational Science Laboratory, Milwaukee, WI, USA

<u>À propos de Généthon</u>

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 200 scientifiques et professionnels, Généthon poursuit sa mission d'apporter des thérapies qui changent la vie des patients souffrant de maladies génétiques rares. Treize produits issus de la recherche de Généthon 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

<u>A propos de l'Institut de Myologie</u>

L'Institut de Myologie a été créé en 1996 par l'AFM-Téléthon pour diagnostiquer, soigner les patients et étudier le muscle malade, en partenariat avec l'AP-HP, le CEA, l'Inserm, Sorbonne Université et le CNRS. Ce centre d'expertise unique au monde, centré sur le patient, favorise l'existence et la reconnaissance de la Myologie en

rassemblant dans un même lieu des activités d'évaluation, de diagnostic et de soins, de recherche fondamentale, appliquée et clinique et d'enseignement. Fort de 250 experts du muscle et de ses pathologies (techniciens, médecins, chercheurs…), il rassemble un Centre de Recherche en Myologie composé de 10 équipes, un Centre d'Exploration et d'Evaluation Neuromusculaire composé de trois laboratoires et d'un centre de ressources biologiques Myobank-AFM, deux plateformes de recherche clinique (I-Motion pédiatrique et I-Motion adulte) et un pôle Registres et bases de données, un service de Neuro-Myologie pour la prise en charge clinique des patients neuromusculaires et un centre de formation international assurant la diffusion des connaissances sur la Myologie.
En savoir plus sur https://www.institut-myologie.org/

Contacts presse :
Stéphanie Bardon / Marion Delbouis – 06.45.15.95.87 – communication@genethon.fr