

Résultats cliniques

L'efficacité de la thérapie génique démontrée chez des patients atteints du syndrome de Crigler-Najjar, une maladie rare du foie

- *Première démonstration clinique d'efficacité de la thérapie génique dans une maladie métabolique du foie*
- *Les résultats publiés ce jour dans le New England Journal of Medicine démontrent la sécurité et la bonne tolérance du traitement ainsi que son efficacité à la dose la plus élevée*
- *La partie pivotale de l'essai permettant l'inclusion d'enfants à partir de 10 ans a démarré*

Le syndrome de Crigler-Najjar se caractérise par une hyperbilirubinémie. Si elle n'est pas traitée rapidement, l'accumulation de bilirubine, due à la déficience de l'enzyme UGT1A1 chargée de la transformer en substance éliminable par l'organisme, peut provoquer d'importants dommages neurologiques et devenir mortelle. A l'heure actuelle, seule une photothérapie jusqu'à 12h par jour ou une transplantation hépatique permettent de traiter les patients.

Un essai clinique européen de thérapie génique dont Généthon est le promoteur, impliquant des équipes cliniques françaises, italiennes et hollandaises, démontre, à travers des résultats publiés ce jour dans *The New England Journal of Medicine*, la possibilité de restaurer l'expression de l'enzyme *UGT1A1* dans le foie grâce à la thérapie génique, dans le syndrome de Crigler-Najjar. Le candidat-médicament conçu à Généthon a ainsi permis, par une injection intraveineuse unique, de faire baisser le taux de bilirubine sous le seuil de toxicité, suffisamment pour permettre aux 3 patientes traitées à la plus forte dose d'arrêter la photothérapie depuis au moins 18 mois. L'essai clinique est actuellement en phase pivot.

Mené en collaboration avec le consortium européen CureCN, cet essai clinique de phase I/II a pour objectifs d'évaluer la tolérance et l'efficacité du candidat-médicament de thérapie génique GNT 0003, combinant un vecteur AAV8 et une copie du gène *UGT1A1*, chez 17 malades atteints de la forme sévère du syndrome de Crigler-Najjar. Il a débuté en 2017 dans 4 centres investigateurs en Europe - France (Pr Labrune - Hôpital Béclière à Clamart), Italie (Pr d'Antiga - Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII à Bergame et Pr Brunetti-Pierri - Hôpital Federico II), Pays-Bas (Pr Beuers - Academic Medical Center à Amsterdam).

Les premiers résultats publiés dans *The New England Journal of Medicine* confirment la sécurité et bonne tolérance du produit chez toutes les patientes traitées (5 femmes de 21 à 30 ans) et une efficacité durable chez les trois patientes traitées à la dose la plus élevée. En effet, l'essai montre une restauration de l'expression du gène *UGT1A1* et une diminution forte du taux de bilirubine (en moyenne 149 $\mu\text{mol/l}$ contre 351 $\mu\text{mol/l}$ avant traitement) qui, chez les trois patientes traitées à la dose la plus élevée, se maintient sous le seuil de toxicité après l'arrêt de la photothérapie pendant 80 semaines au moins après traitement. Aucun effet indésirable majeur n'a été observé. Seuls des altérations des enzymes hépatiques et des maux de tête ont été signalés, et traités. **C'est la première preuve d'efficacité d'une thérapie génique dans une maladie métabolique du foie.**

[La partie « pivot » de l'essai](#), débutée en janvier dernier, a pour objectif de confirmer l'effet observé chez un plus grand nombre de malades dont des enfants à partir de 10 ans, âge de maturité du foie, et permettra, si les résultats sont concluants, une demande d'enregistrement du médicament auprès des autorités de santé françaises et européennes. Cette dernière étape de développement bénéficie d'un

soutien important de l'agence des médicaments européenne (EMA) dans le cadre de la désignation PRIME reçue en janvier dernier



« Les équipes de Généthon ont énormément travaillé sur ce projet de la conception jusqu'à l'essai et nous sommes très fiers de ces résultats qui ouvrent la voie au traitement de nombreuses autres maladies métaboliques » souligne Giuseppe Ronzitti, équipe « Immunologie et Thérapie Génique des Maladies du Foie » de Généthon.

« Nous sommes impliqués dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Crigler-Najjar depuis plus de 30 ans. En tant qu'investigateur principal de cet essai et médecin le plus âgé de ce groupe, je considère ces premiers résultats comme excitants, encourageants et même émouvants. Nous espérons, et nous sommes confiants, que les résultats de la phase pivot confirmeront l'efficacité de cette thérapie génique. Fournir un traitement pour la maladie de Crigler Najjar pourrait être le début de nouvelles aventures pour d'autres maladies métaboliques hépatiques » déclare le Pr Labrune, Hôpital Bécère, Clamart, France.



« Nous sommes ravis des premiers résultats de cet essai. Après l'hémophilie, le syndrome de Crigler Najjar est une nouvelle maladie du foie traitée par thérapie génique. Dans cet essai, nous avons réussi à restaurer la synthèse d'une protéine non sécrétée dont la carence provoque une jaunisse sévère chez les patients affectés. Nous sommes impatients de poursuivre ce projet et qui permet d'envisager le traitement d'autres maladies du foie par notre stratégie » précise le Dr Lorenzo D'Antiga, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italie.

« Nous sommes très reconnaissants envers nos patients participants et l'ensemble du groupe de contributeurs qui ont rendu possible ces premiers résultats prometteurs de notre essai clinique de thérapie génique dans le syndrome de Crigler-Najjar. Piter Bosma de notre groupe a commencé un travail expérimental sur ce sujet il y a 20 ans. Cela prouve que la créativité, le dévouement et la persévérance de toute l'équipe peuvent être payants pour le bien-être de nos patients. » affirme le Prof. Dr Ulrich Beuers, Academic Medical Center in Amsterdam.



« Si les résultats de la partie pivot confirment l'efficacité de notre thérapie génique pour le syndrome de Crigler-Najjar, nous pourrions alors avancer vers une demande d'enregistrement et la mise à disposition du traitement pour les patients, leur offrant ainsi une qualité de vie significativement améliorée. De la recherche fondamentale au développement clinique, Généthon a développé une expertise unique dans le domaine de la thérapie génique pour différentes familles de pathologies rares. Nous sommes très heureux de cette nouvelle étape qui souligne l'excellence des recherches menées à Généthon » ajoute Frédéric Revah, directeur général de Généthon.

Publication: [Gene therapy in patients with the Crigler Najjar syndrome](#)

Lorenzo D'Antiga, MD¹, Ulrich Beuers, MD², Giuseppe Ronzitti, PhD^{3,4}, Nicola Brunetti-Pierri, MD^{5,6,7}, Ulrich Baumann, MD⁸, Angelo Di Giorgio, PhD¹, Sem Aronson, PhD², Aurelie Hubert, PhD⁹, Roberta Romano, MD⁶, Norman Junge, MD⁸, Piter Bosma, PhD², Giulia Bortolussi, PhD¹⁰, Andrés F Muro, PhD¹⁰, Ravaka Fatoma Soumoudronga, MD⁴, Philippe Veron, PhD⁴, Fanny Collaud, PhD^{3,4}, Nathalie Knuchel-Legendre, MASC⁴, *Philippe Labrune, PhD⁹, *Federico Mingozzi, PhD^{3,4,11}

¹Hospital Papa Giovanni XXIII Bergamo, Italy; ²Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research, Dept of Hepatology and Gastroenterology, AG&M, Meibergdreef 69-71, 1105 BK Amsterdam, the Netherlands; ³Université Paris-Saclay, Univ Evry, Inserm, Genethon, Integrare research unit UMR_S951, 91000 Evry, France; ⁴Genethon; ⁵Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Pozzuoli, Italy; ⁶University of Naples Federico II, Naples, Italy; ⁷Scuola Superiore Meridionale (SSM, School of Advanced Studies), Genomics and Experimental Medicine Program, University of Naples Federico II, Naples, Italy; ⁸Division for Pediatric Gastroenterology and Hepatology, Department of Pediatric Kidney, Liver, and Metabolic Diseases, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ⁹ APHP, Université Paris-Saclay, CRMR Maladies Héritaires du Métabolisme Hépatique, Hôpital Antoine Bécère, Clamart, and Paris-Saclay University, and INSERM U1195; ¹⁰International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB) Trieste, Italy; ¹¹Current affiliation: Spark Therapeutics, Inc., Philadelphia, PA. *These Authors share the same senior Authorship.

En savoir plus sur l'essai : [Gene Therapy for Severe Crigler Najjar Syndrome - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#)

À 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 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

Contacts presse :

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