

## COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Généthon et Hansa Biopharma annoncent le début de l'essai clinique de phase 2 de l'implifidase en pré-traitement à la thérapie génique GNT-0003 chez les patients atteints du syndrome de Crigler-Najjar, présentant des anticorps anti-AAVs.

L'essai sera mené chez des patients pour lesquels les anticorps anti-AAV préexistants constituent actuellement une limite au traitement par thérapie génique.

**Lund, Suède et Evry, France, 3 Décembre, 2024.** Hansa Biopharma, "Hansa" (Nasdaq Stockholm : HNSA), pionnier de la technologie enzymatique pour les maladies immunologiques rares, et Généthon, pionnier et leader de la recherche et du développement en thérapie génique pour les maladies génétiques rares, annoncent aujourd'hui le lancement d'un essai de phase 2 chez des patients atteints de la maladie de Crigler-Najjar et présentant des anticorps neutralisants préexistants contre les vecteurs AAV.

L'essai évaluera l'efficacité et la sécurité d'une administration intraveineuse unique de GNT-0003, la thérapie génique de Généthon, après un prétraitement par implifidase, la première thérapie enzymatique de Hansa pour le clivage des anticorps de type immunoglobuline G (IgG), chez des patients atteints du syndrome de Crigler-Najjar et présentant des anticorps préexistants contre le virus adéno-associé de sérotype 8 (AAV8).

Søren Tulstrup, président-directeur général de Hansa Biopharma, a déclaré : *"Nous savons que les anticorps anti-AAV empêchent jusqu'à une personne sur trois de bénéficier des thérapies géniques, les rendant essentiellement inefficaces<sup>1-3</sup>. C'est pourquoi notre collaboration avec Généthon et le début de l'essai de phase 2 sont si importants. Cette collaboration avec Généthon est le deuxième de nos trois partenariats avec des sociétés de thérapie génique de premier plan à avoir atteint le stade clinique, marquant une étape importante dans nos efforts pour permettre à un groupe beaucoup plus important de patients de bénéficier de thérapies géniques potentiellement salvatrices"*.

Les anticorps contre les vecteurs AAV restent un défi majeur, car leur présence chez ces patients les empêche de participer aux essais cliniques de thérapie génique potentiellement curatifs, et plus tard, d'accéder aux thérapies géniques disponibles après leur enregistrement.

Frédéric Revah, Directeur Général de Généthon a ajouté : *"Ce nouvel essai clinique reflète l'engagement de Généthon dans la poursuite de stratégies innovantes pour assurer et élargir l'accès aux thérapies géniques pour les patients souffrant de maladies rares. Les patients ayant des anticorps neutralisants préexistants contre les vecteurs AAV ne peuvent pas aujourd'hui bénéficier de la thérapie génique. Le démarrage de cet essai clinique en collaboration avec Hansa Biopharma est une étape cruciale pour Généthon et met en lumière plusieurs années de recherche pionnière pour comprendre et contrôler la réponse immunitaire aux AAV afin de rendre la thérapie génique plus efficace et d'augmenter le nombre de patients pouvant y accéder"*.

Le nouvel essai clinique sponsorisé par Généthon, GNT-018-IDES, est un essai de phase 2 à un seul bras destiné à recruter un total de trois patients âgés de ≥18 ans atteints du syndrome de Crigler-Najjar et présentant des anticorps anti-AAV8 pré-existants et nécessitant une photothérapie. Une fois sélectionnés, les patients seront soumis à une période d'observation de trois mois avant de recevoir l'implifidase suivie de GNT-0003. Généthon et Hansa prévoient de communiquer les données de l'essai courant 2025.

GNT-0003 est actuellement évalué dans le cadre de la partie pivot d'un essai clinique, suite aux résultats positifs de l'étude de phase 1-2 de l'escalade de la dose, qui a montré la sécurité et l'efficacité de ce candidat-médicament, et a reçu le statut de médicament prioritaire PRIME de la part de l'EMA. En cas de succès, GNT-0003 serait la première thérapie génique pour le syndrome de Crigler-Najjar.

--- FIN ---

## Contacts pour plus d'informations :

Evan Ballantyne, directeur financier  
IR@hansabiopharma.com

Stephanie Kenney, vice-présidente des affaires corporatives mondiales  
[media@hansabiopharma.com](mailto:media@hansabiopharma.com)

Pour Généthon  
Stéphanie Bardon  
[communication@genethon.fr](mailto:communication@genethon.fr) +33 (0) 6.45.15.95.87

## Notes aux rédacteurs

### À propos de l'imlifidase

L'imlifidase est une enzyme unique de clivage des anticorps, originaire de *Streptococcus pyogenes*, qui cible spécifiquement les IgG et inhibe la réponse immunitaire médiée par les IgG.<sup>6</sup> Elle agit rapidement, en clivant les anticorps IgG et en inhibant leur activité dans les heures qui suivent l'administration. L'imlifidase a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Europe et est commercialisée sous le nom IDEFIRIX® pour le traitement de désensibilisation des patients adultes hautement sensibilisés ayant subi une transplantation rénale et dont le test de compatibilité croisée avec un donneur décédé est positif.<sup>5</sup>

### À propos du syndrome de Crigler-Najjar

Le syndrome de Crigler-Najjar est une maladie génétique rare du foie caractérisé par un taux anormalement élevé de bilirubine dans le sang (hyperbilirubinémie), qui entraîne des lésions neurologiques irréversibles se manifestant par une faiblesse musculaire, une léthargie, une surdité, un retard mental et une paralysie des mouvements oculaires. Cette accumulation de bilirubine est due à un déficit de l'enzyme UGT1A1, responsable de la transformation de la bilirubine en une substance pouvant être éliminée par l'organisme. Elle peut entraîner des lésions neurologiques importantes et la mort si elle n'est pas traitée rapidement. Actuellement, les patients doivent subir une photothérapie jusqu'à 12 heures par jour pour maintenir leur taux de bilirubine en dessous du seuil de toxicité. Le syndrome de Crigler-Najjar est une maladie extrêmement rare qui touche moins d'un cas pour un million de personnes par an.<sup>7</sup>

### À propos de l'imlifidase et de la thérapie génique

L'imlifidase est actuellement évaluée en tant que prétraitement de la thérapie génique dans des domaines où les besoins ne sont pas satisfaits. De nombreuses thérapies géniques sont basées sur l'utilisation de vecteurs de type AAV (Adeno Associated Virus).<sup>8-10</sup> Chez certains patients, le système immunitaire produit des anticorps qui s'opposent au traitement de thérapie génique et en empêchent le succès.<sup>9-15</sup> Le prétraitement par l'imlifidase avant le traitement par thérapie génique à base d'AAV a le potentiel d'inactiver les anticorps et de permettre ainsi la thérapie génique chez les patients ayant des anticorps préexistants contre les thérapies géniques à base d'AAV.<sup>14</sup> Actuellement, on estime que les anticorps empêchent en moyenne une personne sur trois de bénéficier des traitements de thérapie génique.<sup>9-12</sup>

### À propos de Hansa Biopharma

Hansa Biopharma est une société biopharmaceutique pionnière au stade commercial, dont la mission est de développer et de commercialiser des traitements innovants, susceptibles de sauver et de changer la vie des patients atteints de maladies immunologiques rares. Hansa Biopharma a mis au point une thérapie enzymatique de libération d'anticorps d'immunoglobuline G (IgG), la première de ce type, dont il a été démontré qu'elle permettait une transplantation rénale chez des patients hautement sensibilisés. Hansa Biopharma dispose d'un programme de recherche et de développement riche et en pleine expansion, basé sur la plate-forme technologique propriétaire de la société, qui vise à répondre à de graves besoins médicaux non satisfaits dans les domaines de la transplantation, des maladies auto-immunes, de la thérapie génique et du cancer. Hansa Biopharma est basée à Lund, en Suède, et a des activités en Europe et aux États-Unis. La société est cotée au Nasdaq Stockholm sous le symbole HNSA. Pour en savoir plus, consultez le site <https://www.hansabiopharma.com/> et suivez-nous sur [LinkedIn](#).

### 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 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. Pour en savoir plus, rendez-vous sur [www.genethon.fr](http://www.genethon.fr)

©2024 Hansa Biopharma AB. Hansa Biopharma, le logo de la balise, IDEFIRIX et le logo de la fleur IDEFIRIX sont des marques déposées de Hansa Biopharma AB, Lund, Suède. Tous droits réservés.

## Références

1. Boutin S, et al. Prevalence of serum IgG and neutralizing factors against adeno-associated virus (AAV) types 1, 2, 5, 6, 8, and 9 in the healthy population : implications for gene therapy using AAV vectors. *Hum Gene Ther.* 2010 Jun;21(6):704-12. doi : 10.1089/hum.2009.182. PMID : 20095819.
2. Calcedo R, Wilson JM. Réponse immunitaire humorale à l'AAV. *Front Immunol.* 2013 Oct 18;4:341. doi : 10.3389/fimmu.2013.00341. PMID : 24151496 ; PMCID : PMC3799231.
3. Veron P, Leborgne C, Monteilhet V, Boutin S, Martin S, Moullier P, Masurier C. Humoral and cellular capsid-specific immune responses to adeno-associated virus type 1 in randomized healthy donors. *J Immunol.* 2012 Jun 15;188(12):6418-24. doi : 10.4049/jimmunol.1200620. Epub 2012 May 16. PMID : 22593612.
4. Kruzik A, et al. Prevalence of Anti-Adeno-Associated Virus Immune Responses in International Cohorts of Healthy Donors. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019 Jun 7;14:126-133. doi : 10.1016/j.omtm.2019.05.014. PMID : 31338384 ; PMCID : PMC6629972.
5. ClinicalTRial.gov ID : NCT03466463
6. Agence européenne des médicaments. Idefirix® résumé des caractéristiques du produit. Disponible à l'adresse : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idefirix-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idefirix-epar-product-information_en.pdf).
7. <https://www.genethon.com/our-pipeline/criger-najjar-syndrome/>
8. Lundstrom K. Viral Vectors in Gene Therapy : Où en serons-nous en 2023 ? *Viruses.* 2023 Mar 7;15(3):698. doi : 10.3390/v15030698. PMID : 36992407 ; PMCID : PMC10059137.
9. Boutin S, et al. Prevalence of serum IgG and neutralizing factors against adeno-associated virus (AAV) types 1, 2, 5, 6, 8, and 9 in the healthy population : implications for gene therapy using AAV vectors. *Hum Gene Ther.* 2010 Jun;21(6):704-12. doi : 10.1089/hum.2009.182. PMID : 20095819.
10. Calcedo R, Wilson JM. Réponse immunitaire humorale à l'AAV. *Front Immunol.* 2013 Oct 18;4:341. doi : 10.3389/fimmu.2013.00341. PMID : 24151496 ; PMCID : PMC3799231.
11. Veron P, Leborgne C, Monteilhet V, Boutin S, Martin S, Moullier P, Masurier C. Humoral and cellular capsid-specific immune responses to adeno-associated virus type 1 in randomized healthy donors. *J Immunol.* 2012 Jun 15;188(12):6418-24. doi : 10.4049/jimmunol.1200620. Epub 2012 May 16. PMID : 22593612.
12. Kruzik A, et al. Prevalence of Anti-Adeno-Associated Virus Immune Responses in International Cohorts of Healthy Donors. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019 Jun 7;14:126-133. doi : 10.1016/j.omtm.2019.05.014. PMID : 31338384 ; PMCID : PMC6629972.
13. Falese L, et al. Stratégie de détection de l'immunité préexistante à la thérapie génique AAV. *Gene Ther.* 2017 Dec;24(12):768-778. doi : 10.1038/gt.2017.95. Epub 2017 Nov 6. PMID : 29106404 ; PMCID : PMC5746592.
14. Leborgne C, et al. IgG-cleaving endopeptidase enables in vivo gene therapy in the presence of anti-AAV neutralizing antibodies. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1096-1101. doi : 10.1038/s41591-020-0911-7. Epub 2020 Jun 1. PMID : 32483358.
15. Au H.K, et al. (2022) Gene Therapy Advances : A Meta-Analysis of AAV Usage in Clinical Settings. *Front. Med.* 8:809118. doi : 10.3389/fmed.2021.809118