



## GenSight Biologics annonce des résultats positifs de sécurité et d'acuité visuelle à 96 semaines de son étude de phase I/II avec GS010 pour le traitement de la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (NOHL)

Maintien d'un gain d'acuité visuelle cliniquement significatif chez les patients diagnostiqués depuis moins de 2 ans

Confirmation du bon profil de sécurité à long terme de GS010

**Paris, le 14 juin 2017** – GenSight Biologics (Euronext : SIGHT, ISIN : FR0013183985, éligible PEA-PME), société biopharmaceutique dédiée à la découverte et au développement de thérapies géniques innovantes pour le traitement des maladies neurodégénératives de la rétine et du système nerveux central, annonce aujourd'hui des résultats cliniques complémentaires prometteurs avec GS010 après 96 semaines de suivi de son étude de phase I/II. Ces résultats confirment le maintien d'un gain d'acuité visuelle à long terme après 2 ans chez les patients atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) ayant reçu une unique injection intra vitréenne de GS010, et en particulier chez ceux qui avaient été diagnostiqués depuis moins de 2 ans.

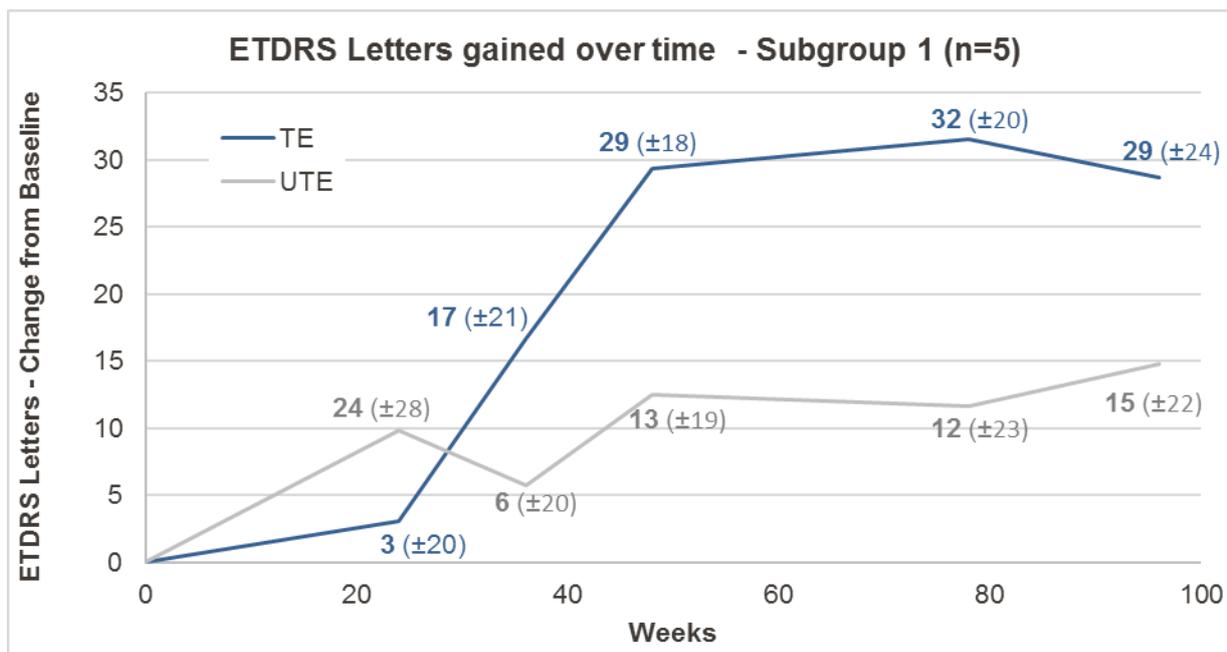
Chaque groupe de trois patients a reçu une dose croissante de GS010 par injection intra vitréenne unique dans l'œil le plus sévèrement atteint par la pathologie. Le recrutement s'est achevé en avril 2015 et le suivi à long terme est en cours. En moyenne, ces patients avaient été diagnostiqués depuis 6 ans lors du traitement. Avant injection, les yeux traités (TE) et non-traités (UTE) présentaient tous une acuité visuelle médiane dite « off-chart ». <sup>1</sup>

**96 semaines après l'injection**, on observe chez les patients présentant une perte d'acuité visuelle depuis moins de 2 ans, et une relative meilleure vision (<2,79 LogMAR) au moment de l'injection, un gain moyen d'acuité visuelle par rapport à la baseline de **+29 lettres ETDRS (-0,57 LogMAR)** dans l'œil traité et de **+15 lettres ETDRS (-0,30 LogMAR)** dans l'œil non traité, soit une différence de 14 lettres ETDRS en faveur de l'œil traité. Cette amélioration est cliniquement significative, et similaire en amplitude à la tendance observée à 48 et 78 semaines.

---

<sup>1</sup> Avant injection (baseline), l'œil traité le plus affecté présentait une acuité visuelle médiane de 2,79 LogMAR (approximativement équivalent à un mouvement de la main à 1m) et l'œil non-traité le moins affecté présentait une acuité visuelle médiane de 2,01 LogMAR (approximativement équivalent à compter des doigts à 50cm).

**Evolution de l'acuité visuelle de l'œil traité vs œil non traité après 96 semaines de suivi chez les patients atteints depuis moins de 2 ans et une baseline < 2,79 LogMAR\***



Note (\*) : exclut les patients « hand motion », conformément au protocole de Phase III.

Le groupe de patients atteints d'une perte de vision depuis 2 ans ou moins et présentant une acuité visuelle relativement meilleure (<2,79 LogMAR) au moment de l'injection (n=5) présente un effet traitement en faveur de l'œil traité d'amplitude croissante à partir de la semaine 36, avec pour **60 % d'entre eux un gain moyen cliniquement significatif ≥ 15 lettres** sur l'échelle ETDRS.<sup>2</sup> Les caractéristiques de ce groupe de patients sont similaires aux caractéristiques de baseline des patients souffrant de NOHL recrutés dans les essais cliniques en cours de Phase III REVERSE et RESCUE<sup>3</sup>.

On observe dans l'œil traité de l'ensemble des patients un gain moyen d'acuité visuelle par rapport à la baseline de +21 lettres ETDRS (-0,41 LogMAR) statistiquement significatif (p = 0,0159). Aucune différence n'est observée entre l'œil traité et l'œil non traité. Il est apparu une corrélation linéaire de l'amélioration par rapport à la baseline à 96 semaines entre l'œil traité et l'œil non traité de 0,67, qui est particulièrement significative (p = 0,0067). Chez l'ensemble des patients, à une exception près, il n'a été observé aucune amélioration de l'acuité visuelle de l'œil non traité sans amélioration de l'acuité visuelle de l'œil traité d'une amplitude significativement supérieure à la récupération naturelle.<sup>4</sup>

Enfin, ces résultats confirment l'excellent profil de sécurité et de tolérance de GS010, en l'absence de toute incidence de détérioration de l'acuité visuelle ou de séquelle oculaire, d'effets indésirables graves liés au traitement (TEAEs), ou d'effets indésirables systémiques (AEs) liés au médicament ou au protocole. Conformément aux attentes, les effets indésirables oculaires, essentiellement mineurs, bien tolérés et entièrement réversibles, ont bien répondu aux traitements standards.

**Bernard Gilly**, Directeur Général et cofondateur de GenSight Biologics, a déclaré : « *Nous continuons d'observer un bénéfice clinique durable pour les patients dans ce suivi à long terme, deux ans après une*

<sup>2</sup> La signification clinique est définie par une évolution, par rapport à la baseline, d'au moins -0,3 LogMAR (correspondant à un gain ≥ 15 lettres ETDRS).

<sup>3</sup> La perte de vision remontait pour l'un des patients à 9 mois (à l'intérieur de la fourchette de 6 à 12 mois définie pour l'étude REVERSE) et pour quatre autres patients à entre 1 et 2 ans. Aucun patient n'aurait pu être recruté pour l'étude RESCUE (perte de vision < 6 mois).

<sup>4</sup> Lam BL, Feuer WJ, Schiffman JC, et al. JAMA Ophthalmol. 2014 Apr 1;132(4):428-36.

*injection unique, ce qui est très encourageant. En outre, ces données renforcent la pertinence du design de nos deux études de phase III avec GS010 dans le traitement de la neuropathie héréditaire de Leber, en cours aux Etats-Unis et en Europe, avec une prise en charge précoce des patients dans leur perte de vision. Alors que les résultats d'efficacité de Phase III sont désormais attendus dans moins d'un an, nous sommes plus que jamais engagés à trouver un traitement pour les patients et les familles affectés par cette terrible maladie invalidante. »*

**Dr. Catherine Vignal**, investigateur de l'étude et Chef du service d'ophtalmologie de la Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, a ajouté : « *Le profil de sécurité et les tendances positives observées se confirment après deux années de suivi, et renforcent l'espoir chez les patients atteints de NOHL. Il est intéressant de noter que l'amélioration observée dans certains yeux non traités vient corroborer plusieurs études précédentes dans d'autres maladies neurodégénératives de la rétine. Les enseignements tirés de ces résultats, et de ceux à venir, seront déterminants dans le développement par GenSight d'une thérapie pour cette maladie très sévère pour laquelle aucun traitement curatif n'existe à ce jour. »*

L'analyse intégrale des données de l'étude de Phase I/II après 96 semaines devrait prochainement faire l'objet d'une publication.

GenSight Biologics conduit actuellement deux études cliniques de phase III (RESCUE et REVERSE) en Europe et aux États-Unis pour évaluer l'efficacité de GS010 chez des sujets atteints de la NOHL induite par la mutation ND4, et ayant subi une perte d'acuité visuelle depuis moins d'un an. Le recrutement s'est achevé en février 2017 pour REVERSE, et devrait s'achever en juillet 2017 pour RESCUE. Les résultats préliminaires après 48 semaines sont attendus, pour les deux études, aux 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres 2018, respectivement.

#### **Contacts**

##### **GenSight Biologics**

Thomas Gidoin  
Directeur Administratif et Financier  
[ir@gensight-biologics.com](mailto:ir@gensight-biologics.com)  
+33 (0)1 76 21 72 20

##### **NewCap**

Relations investisseurs  
Florent Alba  
[gensight@newcap.eu](mailto:gensight@newcap.eu)  
+33 (0)1 44 71 98 55

##### **NewCap**

Relations Média  
Annie-Florence Loyer  
[afloyer@newcap.fr](mailto:afloyer@newcap.fr)  
+33 (0)1 44 71 94 93

#### **À propos de GenSight Biologics**

GenSight Biologics S.A. (GenSight Biologics) est une société biopharmaceutique dédiée à la découverte et au développement de thérapies géniques innovantes pour le traitement des maladies neurodégénératives de la rétine et du système nerveux central. Le portefeuille de recherche de GenSight Biologics s'appuie sur deux plates-formes technologiques : le ciblage mitochondrial (Mitochondrial Targeting Sequence, ou MTS) et l'optogénétique, visant à préserver ou restaurer la vision chez les patients atteints de maladies neurodégénératives de la rétine. Le candidat médicament le plus avancé de GenSight Biologics, GS010, est en Phase III pour le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), une maladie mitochondriale rare qui conduit à une perte irréversible de la vue chez les adolescents et les jeunes adultes. En utilisant son approche de thérapie génique, les candidats médicaments de GenSight Biologics sont destinés à offrir aux patients une récupération visuelle fonctionnelle durable après une seule injection intravitréenne dans chaque œil.

#### **À propos de GS010**

GS010 cible la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), et s'appuie sur une technologie propriétaire de séquence de ciblage mitochondrial (MTS), issue des travaux de l'*Institut de la Vision*, qui, lorsqu'elle est associée au gène d'intérêt, permet de l'adresser spécifiquement à l'intérieur de la mitochondrie grâce à un vecteur AAV (Adeno-Associated Virus). Le gène d'intérêt est ainsi transféré dans la cellule pour y être exprimé et produire la protéine fonctionnelle, qui sera acheminée à l'intérieur des mitochondries grâce aux séquences nucléotidiques spécifiques, afin de restaurer la fonction mitochondriale déficiente ou manquante.

#### **À propos de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL)**

La neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) est une maladie mitochondriale rare, de transmission maternelle, caractérisée par une dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine et provoquant en moins d'un an une perte brutale et irréversible de la vision conduisant généralement à la cécité légal. Ces symptômes apparaissent

principalement chez les adolescents et les jeunes adultes. La NOHL provoque une perte brutale, soudaine et sans douleur de la vision centrale dans le 1<sup>er</sup> œil, puis le 2<sup>nd</sup> œil est atteint à son tour, de manière irréversible. 97% des patients présentent une perte bilatérale de la vision en moins d'un an, et cette perte de vision est simultanée dans 25% des cas. La NOHL causerait la cécité visuelle chez environ 1 400 à 1 500 personnes par an aux États-Unis et en Europe.