

GenSight Biologics annonce les résultats de l'essai clinique de phase III REVERSE sur GS010 chez des patients atteints de Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (NOHL)

- GS010 présente un profil de tolérance favorable
- Une amélioration cliniquement significative de +11 lettres ETDRS observée chez les 37 sujets dans les deux yeux
- Amélioration inattendue dans l'oeil non traité suggérant un effet bilatéral du traitement à investiguer
- Les mesures SD-OCT démontrent de façon statistiquement significative la préservation des cellules ganglionnaires et de la couche de fibres nerveuses de la rétine dans l'oeil traité comparé à l'oeil non traité

Paris, France, le 3 avril 2018, 17h35 CET – 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 les résultats préliminaires de l'essai clinique de phase III REVERSE évaluant la sécurité et l'efficacité d'une unique injection intravitréenne de GS010 (rAAV2/2-ND4) chez 37 sujets atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) induite par la mutation 11778-ND4, et dont la perte de vision a débuté entre 6 et 12 mois avant le traitement.

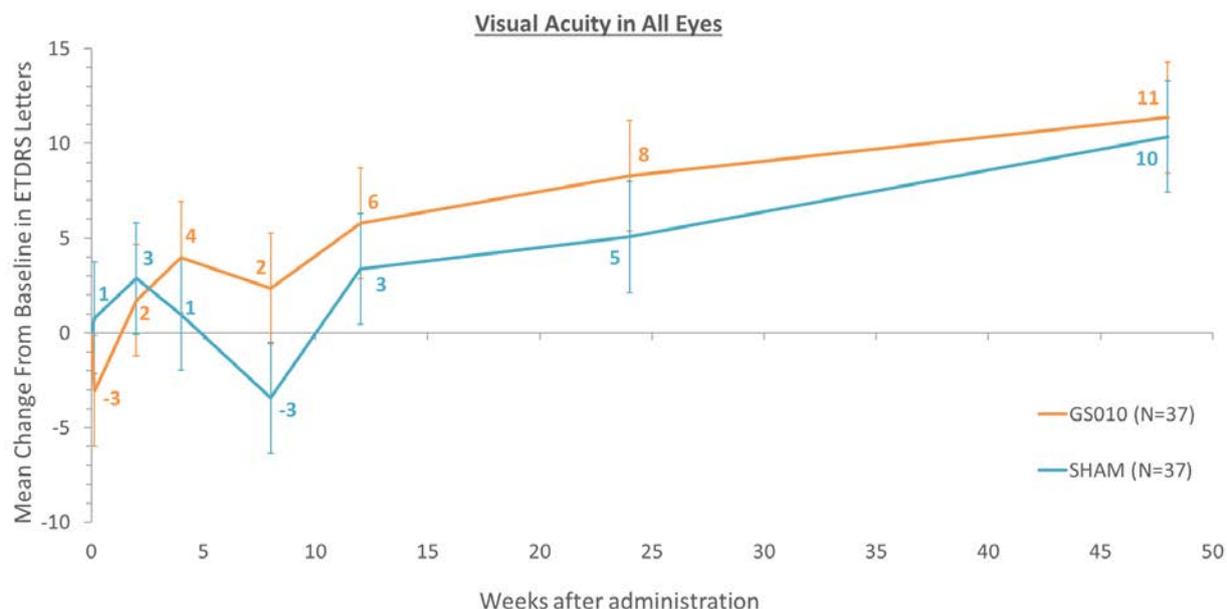
Les résultats préliminaires mettent en évidence le profil favorable de sécurité et de tolérabilité de GS010 et démontrent une amélioration cliniquement significative de +11 lettres ETDRS (-0,218 LogMAR) dans les yeux traités des 37 sujets après 48 semaines de suivi. De manière inattendue, les yeux controlatéraux non traités (traités par injection simulée ou *sham*) montrent une amélioration similaire de +11 lettres ETDRS (-0,211 LogMAR). En raison de cette amélioration des yeux non traités, l'essai n'a pas atteint son critère d'évaluation principal, défini comme une différence d'amélioration de l'acuité visuelle entre les yeux traités par GS010 et les yeux non traités après 48 semaines de suivi.

L'amélioration de l'acuité visuelle dans les yeux non traités était inattendue compte tenu de l'histoire naturelle de la LHON, pour laquelle une guérison spontanée partielle est rapportée chez seulement 8 à 22% des patients avec la mutation G11778 ND4 (Lam et al. et al., 1995). « *Cette amélioration significative des yeux non traités après 48 semaines est totalement inattendue et contraire à ce qui est connu et a été publié sur l'histoire naturelle de cette maladie dévastatrice. Nous allons continuer à analyser les données pour mieux comprendre ces résultats, mais ils suggèrent que GS010 améliore la vision dans les deux yeux d'une manière qui reste à comprendre* », a commenté **Bernard Gilly**, Directeur Général de GenSight Biologics.

« *Le fait que les mesures de structure de la rétine montrent une si large différence statistique avec le traitement est une preuve incontestable et objective que cette thérapie génique protège l'intégrité d'un grand nombre de cellules ganglionnaires des dommages causés par la NOHL* », a commenté le **Pr. José-**

Alain Sahel, Directeur de l'Institut de la Vision, Paris, Chef du service d'ophtalmologie au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des XV-XX, Paris, et co-fondateur de GenSight Biologics.

Le graphique ci-dessous montre la variation moyenne d'acuité visuelle par rapport à la *baseline* dans les yeux traités (GS010) et non traités (sham) au cours du temps, exprimée en lettres ETDRS:



Les critères d'évaluation objectivement mesurés étaient les effets de GS010 sur les paramètres mesurés par tomographie par cohérence optique à domaine spectral à haute résolution (SD-OCT). Le critère d'évaluation secondaire de variation du volume maculaire des cellules ganglionnaires de la rétine mesuré après 48 semaines a montré une différence statistiquement significative ($p = 0,0189$) entre tous les yeux traités par GS010 et tous les yeux non traités, les yeux non traités perdant $0,038 \text{ mm}^3$ de volume des cellules ganglionnaires maculaires alors que les yeux traités ont conservé leur volume de cellules ganglionnaires ($-0,003 \text{ mm}^3$).

Le critère d'évaluation secondaire de variation d'épaisseur du quadrant temporal et du faisceau papillomaculaire de la couche de fibres nerveuses rétinienne après 48 semaines a montré une différence statistiquement significative ($p = 0,0359$) entre tous les yeux traités par GS010 et tous les yeux non traités, les yeux non traités présentant une perte de $3,4 \mu\text{m}$ alors que les yeux traités présentaient une perte limitée de $0,6 \mu\text{m}$.

« Les résultats préliminaires de tomographie par cohérence optique [OCT] de l'étude REVERSE indiquent que les cibles biologiques de la thérapie génique ont été atteintes avec succès dans les yeux traités, et pas dans les yeux non traités. Résultat: nous avons d'excellentes nouvelles pour les patients et leurs familles, ce qui est remarquable pour une maladie jusqu'ici restée incurable », a commenté **Dr. Robert C. Sergott**, Directeur, Wills Eye Hospital, Neuro-Ophthalmology et Directeur, William H. Annesley, Jr, EyeBrain Center, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA.

Basé sur l'analyse préliminaire des données de sécurité, GS010 a été bien toléré après 48 semaines. Les effets indésirables oculaires les plus fréquemment rapportés dans le groupe de traitement étaient principalement liés à la procédure d'injection, à l'exception de l'inflammation intraoculaire (accompagnée d'une élévation de la pression intraoculaire chez certains patients) probablement liée à GS010, et qui a réagi au traitement standard, sans laisser de séquelles. Aucun patient n'a quitté l'étude.

Une évaluation complète des données est en cours, et les résultats détaillés seront présentés lors d'un prochain congrès médical.

GS010 fait actuellement l'objet de deux autres études de phase III en cours, RESCUE et REFLECT, tandis que les patients de REVERSE vont continuer d'être suivis pendant les quatre prochaines années. RESCUE est un essai de phase III randomisé, en double masqué, contrôlé par *sham*, conçu pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'une unique injection intravitréenne de GS010 chez des sujets atteints de NOHL ayant perdu la vision depuis moins de 6 mois. GenSight présentera les résultats préliminaires de RESCUE au troisième trimestre 2018. REFLECT est un essai de phase III randomisé, en double masqué et contrôlé par placebo, qui vise à évaluer la sécurité et l'efficacité d'injections bilatérales de GS010 chez les patients ayant perdu la vue depuis moins d'un an des suites de la NOHL. Le premier patient de REFLECT a été traité en mars 2018.

La Société tiendra une conférence téléphonique aujourd'hui, 3 avril 2018, à 18h30 CET (12h30 EST), afin de discuter ces résultats préliminaires.

Numéros de la conférence téléphonique:

877-407-0783 (*appel gratuit US & Canada*)

0 800 912 848 (*appel gratuit France*)

+1-412-902-0037 (*international*)

Webcast:

<https://78449.themediaframe.com/dataconf/productusers/SIGHT/mediaframe/23927/index1.html>

Une rediffusion de la conférence téléphonique et du webcast sera disponible pendant 6 mois au 877-660-6853 (appel gratuit US & Canada) ou au +1-201-612-7415 (international). L'identifiant de la conférence est le 13678406.

Contacts

GenSight Biologics

Thomas Gidoïn
Directeur Administratif et Financier
ir@gensight-biologics.com
+33 (0)1 76 21 72 20

James Palmer

Relations investisseurs Europe
j.palmer@orpheonfinance.com
+33 7 60 92 77 74

NewCap

Relations Média
Annie-Florence Loyer
afloyer@newcap.fr
+33 (0)1 44 71 00 12

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 intra-vitréenne 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 Héritaire 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 légale. 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^{er} œil, puis le 2nd 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 Etats-Unis et en Europe.

À propos de RESCUE et REVERSE

RESCUE et REVERSE sont deux études distinctes pivotales de Phase III randomisées, en double masqué, contrôlées par injection simulée (sham), conçues pour évaluer l'efficacité d'une injection intravitréenne unique de GS010 (rAAV2/2-ND4) chez des sujets atteints de la NOHL induite par la mutation G11778A ND4.

Le critère d'évaluation principal mesurera la différence d'efficacité de GS010 entre les yeux traités et les yeux non-traités (sham), sur la base de l'acuité visuelle (Best Corrected Visual Acuity ou BCVA), mesurée à l'aide de l'échelle ETDRS à 48 semaines après injection. Les scores « *Logarithm of the Minimal Angle of Resolution* » des patients, ou LogMAR, qui sont dérivés du nombre de lettres lues sur l'échelle ETDRS, seront utilisés à des fins statistiques. Les deux études ont été conçues pour évaluer une différence statistiquement significative d'au moins 15 lettres ETDRS entre les yeux traités et non-traités (*sham*), ajustés de l'acuité visuelle initiale (*baseline*).

Les critères d'évaluation secondaires incluront l'application de l'analyse principale aux yeux ayant reçu GS010 et présentant à l'inclusion la meilleure acuité visuelle initiale (« meilleur œil »), comparés à ceux ayant reçu la procédure *sham*, ainsi qu'aux yeux ayant reçu GS010 et présentant la moins bonne acuité visuelle initiale (« moins bon œil »), comparés à ceux ayant reçu la procédure *sham*. Egalement, une évaluation de la proportion de patients « répondeurs » sera réalisée, incluant notamment le pourcentage de patients qui maintiennent leur acuité visuelle (perte de moins de 15 lettres ETDRS), le pourcentage de patients qui améliorent leur acuité visuelle de 15 lettres ETDRS ou plus, ainsi que le pourcentage de patients présentant une acuité visuelle finale >20/200, ou 1/10. Les paramètres visuels mesurés incluront également les champs visuels automatisés, la tomographie par cohérence optique, ainsi que la sensibilité aux couleurs et aux contrastes, en plus des mesures de qualité de vie, de bio-dissémination, et de réponse immunitaire post-injection.

Les études sont actuellement menées en parallèle, chez 37 patients pour REVERSE et 39 patients pour RESCUE, dans 7 centres aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, en France, en Allemagne et en Italie. Les premiers résultats à 48 semaines de suivi de RESCUE sont attendus au 3^{ème} trimestre 2018.

Identifiants [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) :

REVERSE: NCT02652780

RESCUE: NCT02652767

À propos de REFLECT

REFLECT est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité des injections bilatérales de GS010 chez des sujets atteints par la LHON en raison de la mutation NADH déshydrogénase 4 (ND4).

L'essai prévoit de recruter 90 patients présentant un début de perte de vision d'une durée d'un an et qui sera mené dans plusieurs centres en Europe et aux États-Unis.

Dans le bras actif, GS010 sera administré en une seule injection intravitréenne aux deux yeux de chaque sujet. Dans le bras placebo, GS010 sera administré en une seule injection intravitréenne au premier œil affecté, tandis que l'autre œil recevra une injection placebo.

Le critère d'évaluation principal de l'étude REFLECT est la BCVA signalée dans LogMAR après un an de traitement dans le deuxième œil affecté / non encore affecté. Le changement par rapport aux valeurs initiales chez les deuxièmes yeux affectés / non encore affectés recevant GS010 et le placebo sera la principale réponse d'intérêt. Les critères d'efficacité secondaires incluent: BCVA reporté dans LogMAR à 2 ans après le traitement dans le deuxième



œil affecté / non encore affecté par rapport au placebo et au premier œil affecté recevant GS010, PTOM, sensibilité aux couleurs et au contraste et échelles de qualité de vie. Le premier patient a été traité en mars 2018.

ClinicalTrials.gov Identifiers:
REFLECT: NCT03293524