

Des leaders d'opinion mettent en avant l'efficacité et les bénéfices patient de GS010 lors de discussions autour de l'étude clinique de phase III REVERSE

- La préservation des structures anatomiques associée à une amélioration de la fonction visuelle (sensibilité au contraste) démontrent une neuroprotection dans une maladie génétique humaine
- L'amélioration bilatérale est considérée comme cliniquement significative et en aucun cas le résultat d'un effet placebo ou de l'histoire naturelle de la maladie
- GenSight déterminée à soumettre GS010 à l'évaluation des autorités réglementaires en Europe et aux Etats-Unis comme prévu

Paris, France, le 20 juin 2018, 7h30 CEST – 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, revient aujourd'hui sur les points marquants de la réunion de leaders d'opinion qui s'est tenue le 12 juin à New York, consacrée au GS010 et à l'étude clinique de phase III REVERSE dans le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL).

Le panel d'experts médicaux était composé des **Drs Nancy J. Newman¹, Robert C. Sergott², Mark Moster³ et Pr José-Alain Sahel⁴**. Par ailleurs, **Lissa Poincenot**, représentante de patients et mère d'un patient atteint de NOHL, a présenté le point de vue des patients sur les résultats.

« **Le travail qui est réalisé ici est révolutionnaire** », a déclaré le Dr Sergott, qui a présenté les principales observations de l'étude. « *Nous assistons au meilleur de la médecine translationnelle de précision.* » Selon lui, les premiers résultats portant sur les paramètres de tomographie par cohérence optique dans le domaine spectral (SD-OCT) constituent « **les premières démonstrations de neuroprotection de neurones et d'axones du système nerveux central dans une maladie génétique humaine** ».

La neuroprotection est un bénéfice important pour la NOHL, une maladie que le Dr Newman a caractérisée dans sa présentation de « *maladie en mouvement* » évoluant inexorablement vers une perte de vision bilatérale dans 97 % des cas moins d'un an après l'apparition de la maladie.

La mise en évidence de l'action de GS010 sur ses cibles biologiques est associée à un bénéfice fonctionnel. La sensibilité aux faibles contrastes, mesurée par le test de Pelli-Robson, a pratiquement doublé dans les yeux traités par GS010 comparés aux yeux non traités. Le Dr Sergott a indiqué que la sensibilité aux faibles contrastes est un meilleur indicateur de la fonction visuelle en conditions de vie réelle comparé à la mesure plus largement utilisée de l'acuité visuelle, basée sur le nombre de lettres lues

¹ Chef du service de Neuro-Ophtalmologie, et Professeur d'Ophtalmologie *LeoDelle Jolley*, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA

² Chef du service de Neuro-Ophtalmologie, Wills Eye Hospital; Chef de service, William H. Annesley, Jr, EyeBrain Center, et Professeur de Neurologie et d'Ophtalmologie, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA

³ Neuro-Ophtalmologie, Wills Eye Hospital et Professeur de Neurologie et d'Ophtalmologie, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA

⁴ Directeur de l'Institut de la Vision (Sorbonne-Université/Inserm/CNRS), Paris ; Chef du Service d'Ophtalmologie au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des XV-XX, Paris ; Professeur et Chef du Service Ophtalmologie de la Faculté de Médecine de l'Université de Pittsburgh et du Centre Médical de l'Université de Pittsburgh (UPMC)

sur le tableau de Snellen, et qui mesure la sensibilité aux contrastes élevés : « **Chez les patients atteints de NOHL traités par GS010, on observe une amélioration statistiquement significative de leur capacité à discerner de subtiles nuances de gris, une mesure très précise de la fonction visuelle, et la capacité à mieux voir dans des conditions de faible luminosité ambiante proches des conditions de vie réelle, à la fois à l'intérieur et à l'extérieur.** »

Pour le Dr Sergott, les résultats de l'étude REVERSE associent pour la première fois « *la preuve de la préservation des structures anatomiques de la rétine et la preuve d'une amélioration de la fonction visuelle* » :

- À la semaine 48, une différence statistiquement significative ($p = 0,0189$) a été observée dans la variation du volume maculaire des cellules ganglionnaires de la rétine par rapport à la baseline, comparé aux yeux non traités. Ces derniers avaient perdu $0,038 \text{ mm}^3$ de volume maculaire des cellules ganglionnaires, tandis que dans les yeux traités, le volume des cellules ganglionnaires était préservé ($-0,003 \text{ mm}^3$).
- En ce qui concerne la variation de l'épaisseur du quadrant temporal de la couche de fibres nerveuses rétinienne entre la baseline et la semaine 48, l'étude a mis en évidence une différence statistiquement significative ($p = 0,0359$) entre tous les yeux traités par GS010 et tous les yeux non traités, ces derniers enregistrant une perte de $3,4 \mu\text{m}$, contre une perte limitée de $0,6 \mu\text{m}$ pour les yeux traités.
- À la semaine 48, les yeux traités par GS010 avaient gagné en moyenne $+0,20 \text{ LogCS}$, tandis que la sensibilité au contraste dans les yeux non traités était restée stable ($+0,08 \text{ LogCS}$ en moyenne). Cette différence était statistiquement significative, avec une valeur de $p = 0,0220$.

Le Dr Sergott a reconnu qu'à la semaine 48, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les yeux traités par GS010 et les yeux non traités, en termes d'amélioration de l'acuité visuelle en contraste élevé, mesurée en LogMAR. Cependant, il a souligné que le timing et l'amplitude de l'amélioration observée dans chaque œil ne correspondaient pas aux faits connus de l'histoire naturelle de la NOHL.

Après avoir passé en revue la littérature sur l'histoire naturelle de la maladie, le Dr Moster a commenté : « **Une guérison spontanée peut survenir, mais uniquement chez un petit sous-groupe de patients. Et parmi les mutations à l'origine de la NOHL, ce phénomène est le plus rare parmi les patients porteurs de la mutation 11778, qui est celle ciblée par GS010.** » Il a aussi souligné que les cas de guérison spontanée avaient tendance à se manifester plus de 20 mois après l'apparition de la perte visuelle.

Le Dr Sergott a affirmé en outre qu'« *il est fallacieux de considérer que l'amélioration bilatérale est due à un effet placebo.* » Dans sa présentation, le Pr Sahel a expliqué que, bien qu'on ne puisse, à ce jour, expliquer clairement l'origine de l'effet bilatéral, il existe plusieurs hypothèses basées sur des observations dans d'autres maladies et sur des modèles animaux de lésion oculaire. Une amélioration dans l'œil controlatéral n'est pas sans précédents scientifiques.

Le Dr Sergott a décrit les tendances mises en évidence par des analyses *post hoc* qui, conformément à la nature progressive de la NOHL, renforcent l'hypothèse selon laquelle une intervention précoce est associée à de meilleurs bénéfices cliniques :

- Les résultats cliniques ont tendance à être meilleurs chez les patients dont l'acuité visuelle était meilleure au départ (patients « *on-chart* »). À la semaine 48, parmi les yeux présentant la meilleure acuité (*on-chart best-seeing eyes*), les yeux traités par GS010 avaient gagné en moyenne $+12$ lettres ETDRS ($-0,236 \text{ LogMAR}$), contre $+4$ lettres ETDRS ($-0,075 \text{ LogMAR}$) dans les yeux non traités.
- Les résultats cliniques ont tendance à être meilleurs chez les patients chez qui la perte de vision a débuté depuis moins de 9 mois. Pour 75% des yeux traités par GS010 dont l'acuité visuelle était améliorée à la semaine 48, la perte visuelle était apparue moins de 9 mois avant l'administration du traitement.

- Les résultats cliniques ont tendance à être meilleurs chez les patients plus jeunes au moment de leur recrutement dans l'étude (< 21 ans).
- La proportion de patients ayant obtenu une amélioration importante de l'acuité visuelle (0,5 LogMAR, 25 lettres ETDRS) est plus élevée dans les yeux traités que dans les yeux non traités.

« **Selon moi, la NOHL est une urgence génétique.** » conclut le Dr Sergott.

Au cours des débats qui ont suivi, il a été demandé aux experts médicaux d'interpréter ce que l'amélioration d'acuité visuelle de deux lignes observée dans les deux yeux signifie pour les patients. Le Dr Newman a mis en garde contre une importance trop grande accordée aux mesures quantitatives qui pourraient sous-estimer l'amélioration réelle de la qualité de vie des patients. « *Des travaux intéressants sont menés sur des mesures plus pertinentes de l'impact fonctionnel d'une amélioration de l'acuité centrale chez les patients souffrant de NOHL, mais ces mesures doivent encore être discutées et validées par les autorités,* » explique le Dr Newman. « *Au final, c'est aux patients de décider ce que signifie une amélioration de deux lignes, et nous devons les écouter.* » Mme Poincenot a confirmé cette position : « **Pour les patients, de légères différences changent la vie au quotidien. Une légère amélioration peut contribuer à rendre la vie plus facile.** »

Bernard Gilly, cofondateur et Directeur Général de GenSight Biologics, a réaffirmé l'engagement de la Société à mettre GS010 sur le marché : « **Nous sommes déterminés à travailler avec les autorités compétentes pour amener ce produit vers une autorisation de mise sur le marché le plus rapidement possible.** » Avec pour objectif de maintenir son calendrier de soumission des dossiers à la FDA et à l'EMA au deuxième trimestre 2019, la Société planifie des consultations avec ces agences pour discuter des résultats et des tendances de l'étude REVERSE. Ces discussions permettront de mieux anticiper les résultats de l'étude RESCUE, attendus en octobre 2018, et d'apporter d'éventuelles optimisations au protocole de l'étude REFLECT, pour laquelle le recrutement des patients a démarré.

La présentation est disponible en rediffusion sur le site Internet de la Société <https://www.gensight-biologics.com/fr/2018/05/21/gensight-biologics-kol-evenement-12-juin-2018/>.

Contacts

GenSight Biologics

Thomas Gidoin
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 biodissémination, 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* :

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.

Identifiants ClinicalTrials.gov :
REFLECT: NCT03293524