

GenSight Biologics fait le point sur les parcours clinique et réglementaire de GS010

- Des données cliniques supplémentaires de REVERSE à 72 semaines (18 mois) sont attendues au début du 4^{ème} trimestre 2018
- Les premiers résultats de l'étude RESCUE sont désormais prévus pour le début du 1^{er} trimestre 2019 en raison de modifications mineures du plan d'analyse statistique
- Le dépôt d'une demande d'AMM est maintenu pour 2019 en Europe et 2020 aux États-Unis

Paris, France, le 13 septembre 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, fait aujourd'hui le point sur les parcours clinique et réglementaire de GS010, son produit de thérapie génique en cours de développement clinique de phase III pour le traitement de la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (NOHL). Le parcours réglementaire révisé intègre les implications de l'étude clinique REVERSE (CLIN03B), dont les résultats clés ont été annoncés en juin cette année.

REVERSE est une étude pivotale de phase III, randomisée, en double masqué et contrôlée par injection simulée (*sham*). Elle est destinée à évaluer l'efficacité d'une injection unique intravitréenne de GS010 (rAAV2/2-ND4) chez des sujets atteints de NOHL liée à la mutation G11778A du gène mitochondrial ND4, et dont la perte de vision a débuté entre 6 et 12 mois avant le traitement. Les sujets ont présenté une amélioration bilatérale inattendue – à la fois dans l'œil traité et dans l'œil non traité – de l'acuité visuelle (*Best Corrected Visual Acuity* ou BCVA), telle que mesurée sur l'échelle ETDRS 48 semaines après l'injection. En raison de cette amélioration inattendue observée dans les yeux non traités, l'étude n'a pas atteint son critère d'évaluation principal. Néanmoins, des résultats positifs sur les critères d'évaluation secondaires basés sur des mesures anatomiques et fonctionnelles ont démontré l'effet du traitement par GS010.

- À la semaine 48, le volume maculaire des cellules ganglionnaires de la rétine était préservé dans les yeux traités par GS010, alors qu'il avait diminué dans les yeux non traités ; la différence était statistiquement significative.
- De la même manière, l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses rétinienne était préservée dans les yeux traités par GS010, alors qu'elle avait diminué dans les yeux non traités ; la différence d'épaisseur du quadrant temporal de la couche de fibres nerveuses rétinienne à la semaine 48 était statistiquement significative.
- À la semaine 48, la fonction visuelle de sensibilité aux contrastes (*Contrast Sensitivity* ou CS), mesurée par le test de Pelli-Robson, était améliorée dans les yeux traités par GS010. La sensibilité aux contrastes était inchangée dans les yeux ayant reçu une injection simulée ; la différence était statistiquement significative.
- Les analyses exploratoires *post-hoc* ont mis en évidence des tendances positives suggérant que le bénéfice de GS010 pourrait être plus important chez les sujets atteints de pertes visuelles moins sévères au moment du traitement.

Les résultats inattendus sur la BCVA ont souligné l'importance de collecter plus de données cliniques avant l'analyse prévue à la semaine 96. Par conséquent, GenSight a modifié le plan d'analyse *post-hoc* de l'étude REVERSE en ajoutant une analyse des résultats à la semaine 72 (18 mois). Ces résultats additionnels sont attendus pour le début du 4^{ème} trimestre de cette année.

Les résultats et observations de l'étude REVERSE ont été pris en compte dans les discussions en cours avec les autorités réglementaires, en particulier avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), qui considère que REVERSE est l'une des deux études pivotales pour GS010. Le Comité Consultatif de REVERSE, composé de leaders d'opinion reconnus, a examiné les observations en amont de la réunion de suivi d'assistance à l'élaboration des protocoles (PAFU) avec l'EMA, prévue au 4^{ème} trimestre de cette année. L'assistance à l'élaboration des protocoles est une forme particulière d'avis scientifique remis par l'EMA aux sociétés développant des médicaments orphelins dans des maladies rares. L'avis final de l'EMA à rendre suite à la réunion prévue au 4^{ème} trimestre 2018 est attendu au début du 1^{er} trimestre 2019.

Les observations de l'étude REVERSE ont également conduit GenSight Biologics à intégrer des analyses supplémentaires dans le plan d'analyse statistique (SAP) de RESCUE, la seconde étude clinique de phase III considérée comme pivotale par l'EMA. Les sujets inclus dans l'étude RESCUE sont atteints d'une perte de vision inférieure à 6 mois au moment du traitement. Les autres critères de recrutement sont identiques à ceux de l'étude REVERSE. La Société a réalisé une évaluation clinique et réglementaire approfondie de l'option visant à changer le critère d'évaluation principal de RESCUE pour la sensibilité aux contrastes, mais a conclu, après plusieurs consultations avec l'EMA et des experts, que le bénéfice attendu d'une telle modification ne l'emportait pas sur les risques associés au report de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour GS010. Les premiers résultats de l'étude RESCUE sont désormais attendus pour le début du 1^{er} trimestre 2019, et les résultats complets pour le milieu du 1^{er} trimestre 2019.

Tous les résultats et observations seront intégrés dans les discussions avec l'EMA, mais également avec la *US Food and Drug Administration* (FDA) prévues au 1^{er} trimestre 2019. Les discussions avec la FDA porteront également sur l'étude REFLECT, la 3^{ème} étude de phase III sur GS010, couverte par une évaluation spéciale du protocole (*Special Protocol Assessment* ou SPA), avec la FDA. La Société évalue la possibilité d'investiguer plus en détail l'amélioration bilatérale observée dans REVERSE à l'aide d'une étude additionnelle de confirmation.

Les premiers résultats et les résultats complets de l'étude REVERSE à la semaine 96, attendus pour le 2^{ème} trimestre 2019, donneront une image plus complète des bénéfiques de GS010 chez les patients dont la perte de vision est inférieure ou égale à un an. Au vu des discussions en cours avec l'EMA, la Société prévoit de déposer une demande d'AMM européenne centralisée au 4^{ème} trimestre 2019. Sur la base du SPA et des résultats intermédiaires de l'étude REFLECT, le dépôt d'une demande de mise sur le marché (*Biologics Licence Application* ou BLA), est prévu pour le second semestre 2020 aux États-Unis.

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 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 début du 1^{er} trimestre 2019.

Identifiants *ClinicalTrials.gov* :

REVERSE: NCT02652780

RESCUE: NCT02652767