

GenSight Biologics annonce des améliorations durables de la qualité de vie à 72 semaines de l'étude clinique de Phase III REVERSE avec GS010 dans le traitement de la Neuropathie Optique Hériditaire de Leber (NOHL)

- Le score composite et les sous-scores pertinents du Questionnaire-25 de fonction visuelle du *National Eye Institute* (NEI VFQ-25) mettent en évidence des améliorations durables à 48 et 72 semaines
- L'ampleur de l'amélioration des scores observée avec GS010 correspond à des améliorations cliniquement significatives de l'acuité visuelle

Paris, France, le 12 décembre 2018, 7h30 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 que les analyses des données à 72 semaines de son étude clinique de Phase III REVERSE mettent en évidence une amélioration durable du score composite et de sous-scores sélectionnés dans le questionnaire utilisé pour mesurer la perception des patients de leur qualité de vie liée à la vision et de leur capacité à accomplir des activités quotidiennes impactées par la perte d'acuité visuelle. L'étude REVERSE évalue la sécurité et l'efficacité d'une seule injection intravitréenne de GS010 (rAAV2/2-ND4) chez 37 sujets dont la perte d'acuité visuelle due à la Neuropathie Optique Hériditaire de Leber (NOHL) induite par la mutation 11778-ND4 a débuté 6 à 12 mois avant le traitement.

Il a été demandé aux 37 patients inclus dans l'étude REVERSE de compléter le Questionnaire 25 de fonction visuelle du *National Eye Institute* (NEI VFQ-25), un outil fiable et validé pour évaluer la qualité de vie liée à la vision, et qui mesure la perception des patients de leur capacité à effectuer des activités quotidiennes nécessitant une bonne acuité visuelle, ainsi que leur sentiment général de bien-être. Le test définit des sous-échelles fonctionnelles, telles que la vision de près et la dépendance liée à la vision, ainsi que des mesures de bien-être, telles que la douleur oculaire et la santé mentale liée à la vision. Les scores obtenus sur ces sous-échelles sont regroupés pour former un score composite, excluant la question sur la santé générale.

Bien accepté comme source de données rapportées par les patients sur leurs fonctions liées à la vision, le questionnaire a été utilisé dans de nombreuses études cliniques. Une étude sur la DMLA néovasculaire – qui, comme la LHON, entraîne une perte de vision centrale – a montré qu'une modification cliniquement significative de 15 lettres de l'acuité visuelle était associée à une modification de 4 à 6 points du score composite et des sous-scores dans trois domaines prédéfinis du Questionnaire NEI VFQ-25 (activités avec vision de près, activités avec vision de loin, et dépendance liée à la vision).

À 72 semaines, les patients inclus dans l'étude REVERSE rapportaient des améliorations moyennes par rapport à la baseline des scores du questionnaire NEI VFQ-25 dans les domaines importants pour les patients avec une perte de vision centrale : activités avec vision de près, activités avec vision de loin, et dépendance liée à la vision. Un effet positif avait déjà été observé à 48 semaines, confirmant l'amélioration durable de la capacité à effectuer des activités quotidiennes. Par ailleurs, des améliorations importantes ont aussi été observées dans d'autres domaines pertinents pour les patients atteints de NOHL : limites

fonctionnelles, vision générale, et santé mentale générale. Ici encore, les améliorations observées à 48 semaines étaient maintenues à 72 semaines. Le comparateur utilisé dans l'étude REVERSE est la valeur de baseline du patient, car le Questionnaire NEI VFQ-25 est complété pour chaque patient. Le protocole de l'étude prévoit que tous les patients inclus dans l'étude REVERSE reçoivent une injection dans un seul œil.

Résultats du Questionnaire NEI VFQ-25 dans l'étude REVERSE

Modification moyenne par rapport à la baseline
(valeur absolue et pourcentage)

	Score composite**	Activités avec vision de près	Activités avec vision de loin	Dépendance	Limites fonctionnelles	Vision générale	Santé mentale
Semaine 48	+7,2 23,2%	+10,4 65,1%	+9,6 49,8%	+12,4 100,6%	+14,5 65,0%	+10,3 50,9%	+11,2 81,9%
Semaine 72	+8,1 25,2%	+9,5 58,1%	+8,2 42,5%	+18,9 130,2%	+15,2 70,9%	+11,9 54,1%	+15,2 105,6%
Différence cliniquement significative*	+3,90 à +4,34	+4,67 à +6,06	+5,15 à +5,38	+4,72 à +4,98	+3,31 à +4,70	+4,38 à +4,82	+4,70 à +4,88

*Suñer *et al.* (2009) : différences entre les scores cliniquement significatives basées sur une amélioration cliniquement significative d'acuité visuelle de 15 lettres à 12 mois.

**Le score composite est une moyenne des scores sur les sous-échelles ciblant la vision, à l'exclusion de la question sur la santé générale.

Amélioration par rapport à la baseline à 72 semaines pour les autres sous-échelles : fonctionnement social : +2,4 (23,3%) ; douleur oculaire : +1,4 (5,6%) ; vision des couleurs : +5,6 (20,8%) ; et vision périphérique : +1,4 (15,5%). Valeurs manquantes pour la sous-échelle de la santé générale. Les questions sur la conduite n'étaient pas pertinentes pour les patients atteints de NOHL.

« Il est particulièrement encourageant de constater que le Questionnaire NEI VFQ-25 corrobore les effets déjà démontrés par GS010 : protection relative des cellules ganglionnaires de la rétine et de leurs axones, et amélioration de la fonction visuelle, » commente **Bernard Gilly**, Directeur Général et Co-fondateur de GenSight. « Ces résultats nous montrent que les mesures cliniques effectuées par nos investigateurs se traduisent chez les patients par un sentiment d'amélioration de leur capacité à effectuer leurs activités quotidiennes. »

« A la fin de l'analyse, l'amélioration de la qualité de vie est peut-être la mesure la plus convaincante d'intervention thérapeutique, » a confirmé le **Dr. Mark L. Moster**, Neuro-Ophthalmologie, Wills Eye Hospital et Professeur de Neurologie et d'Ophthalmologie à la Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, Etats-Unis, et Investigateur Principal dans les études cliniques REVERSE, RESCUE et REFLECT. « S'il est important pour les cliniciens de démontrer des améliorations objectives de certaines fonctions visuelles, il l'est encore plus d'améliorer la qualité de vie des patients. Cela vaut plus que n'importe quelle mesure objective de la vision. Ces résultats offrent la démonstration d'un tel succès. »

Conformément au protocole, les sujets inclus dans l'étude REVERSE seront évalués à nouveau à 96 semaines, et les données seront communiquées au deuxième trimestre 2019.

Les premiers résultats à 48 semaines de l'étude RESCUE, la deuxième étude clinique de Phase III de GS010 dans le traitement de la NOHL, sont attendus au début du premier trimestre 2019.

Référence citée : Suñer *et al.*, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50:3629–3635. DOI:10.1167/iovs.08-3225

À propos du Questionnaire VFQ-25 : Le National Eye Institute (NEI) a soutenu le développement du Questionnaire VFQ-25, destiné à mesurer l'influence d'une incapacité visuelle et de symptômes visuels sur des domaines liés à la santé et des domaines d'activités quotidiennes impactées par l'acuité visuelle. Le questionnaire comporte une série de questions liées à la vision regroupées en 11 domaines liés à la

vision, plus une question supplémentaire sur la santé générale. Les patients utilisent des échelles numériques pour évaluer leur difficulté à effectuer des activités impactées par l'acuité visuelle, et pour évaluer leur bien-être. Par exemple, les questions sur les activités avec vision de près concernent des activités effectuées au travail ou pour les loisirs, et pour lesquelles le patient doit utiliser sa vision de près, telles que cuisiner, coudre, bricoler, ou trouver un objet sur une étagère encombrée. Les scores numériques sont convertis sur une échelle de 0 à 100, les scores plus élevés correspondant à un meilleur fonctionnement. La moyenne des scores des sous-échelles d'un domaine particulier est calculée pour obtenir un seul score pour le domaine en question. Le score composite est une moyenne simple des scores obtenus sur les sous-échelles du domaine, à l'exclusion de la question sur la santé générale.

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*. Également, 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