

## GenSight Biologics annonce la publication de résultats de tolérance positifs de l'étude de Phase I/II de GS010 dans le *JAMA Ophthalmology*

L'administration intravitréenne de GS010 chez des patients atteints de NOHL s'est révélée sûre et bien tolérée

**Paris, France, le 12 février 2019, 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 la publication des données détaillées de sécurité et de tolérance de l'essai clinique de Phase I/II de GS010 chez des patients atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) dans la revue *JAMA Ophthalmology* (*Journal of the American Medical Association*). Cette étude démontre que GS010 (rAAV2/2-ND4) est à la fois sûr et bien toléré deux ans après une unique administration intravitréenne unilatérale.

L'étude était un essai clinique ouvert de Phase I/II, monocentrique, comprenant 4 cohortes à dose croissante et une cohorte d'extension. Quinze sujets atteints de NOHL portant la mutation ND4-G11778A ont été inclus. Chaque sujet a reçu une unique injection intravitréenne de rAAV2/2-ND4 dans l'œil le plus atteint. Le protocole de l'étude prévoyait une période d'évaluation initiale de 48 semaines, puis un suivi à long terme pendant 4 années supplémentaires. L'objectif principal était de vérifier la sécurité et la tolérance de doses croissantes de rAAV2/2-ND4. Les objectifs secondaires comprenaient la bio-dissémination et l'immunogénicité de rAAV2/2-ND4, ainsi que l'évaluation des fonctions visuelles.

L'analyse a porté sur 15 patients (âge moyen [SD], 47,9 [17,2] ans ; 13 hommes et 2 femmes) inclus dans les 5 cohortes de l'essai clinique. Treize patients ont présenté une inflammation intraoculaire après l'administration de rAAV2/2-ND4. Une inflammation légère de la chambre antérieure et du vitré a été rapportée à toutes les doses, et tous les cas ont répondu au traitement. Un score maximal d'inflammation oculaire (Ocular Inflammation Score [OIS]) de 9,5 a été observé chez un patient ayant des antécédents d'uvéite idiopathique. Dans l'ensemble, les OIS n'étaient pas corrélés à la dose de vecteur viral administrée. Avant traitement, aucun anticorps neutralisant (NAb) contre l'AAV2 n'a été détecté dans l'humeur aqueuse. Deux patients ont été testés positifs pour la réponse immunitaire cellulaire contre l'AAV2 avant et après le traitement. La réponse immunitaire humorale n'était associée ni à la dose administrée, ni au statut immunitaire des patients avant traitement. Aucune relation n'a été observée entre les OIS et les titres sériques de NAb.

Le **Dr. Barrett Katz**, Directeur Médical de GenSight Biologics, a commenté « *Nos découvertes ont des implications pour toutes les thérapies géniques utilisant des vecteurs viraux administrés par voie intravitréenne. La tolérance de notre vecteur et la sécurité d'emploi de notre médicament viennent renforcer la possible application de cette technologie à des essais futurs. Cela confirme notre confiance à poursuivre la recherche de solutions thérapeutiques aux maladies cécitantes pour lesquelles aucun traitement n'est disponible.* »

La publication intitulée "*Immune Response and Intraocular Inflammation in Patients With Leber Hereditary Optic Neuropathy Treated With Intravitreal Injection of Recombinant Adeno-Associated Virus 2 Carrying the ND4 Gene: A Secondary Analysis of a Phase 1/2 Clinical Trial*" est disponible en ligne à l'adresse <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2723597>.

## Contacts

### GenSight Biologics

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

### James Palmer

Relations investisseurs Europe  
[j.palmer@orpheonfinance.com](mailto:j.palmer@orpheonfinance.com)  
+33 7 60 92 77 74

### NewCap

Relations Média  
Annie-Florence Loyer  
[afloyer@newcap.fr](mailto: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 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 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<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 Etats-Unis et en Europe.