

GenSight Biologics annonce la fin du recrutement de son étude de Phase III REFLECT avec GS010 dans le traitement de la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber en avance par rapport aux objectifs

Paris, France, 11 juillet 2019, 17h45 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, annonce aujourd'hui la fin du recrutement de REFLECT, une étude clinique de Phase III avec GS010 dans le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), en avance par rapport aux objectifs.

REFLECT est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo visant à évaluer l'efficacité et la tolérance des injections bilatérales de GS010 chez des sujets atteints de NOHL en raison de la mutation NADH déshydrogénase 4 (ND4). L'objectif initial était de recruter 90 sujets d'ici à septembre 2019. Le 98^{ème} et dernier patient a été traité le 2 juillet, alors que l'objectif initial était de recruter 90 sujets d'ici à septembre 2019.

« *La fin du recrutement de l'étude REFLECT est une étape majeure dans l'histoire de la thérapie génique pour la neuropathie optique héréditaire de Leber,* » a commenté le **Dr Nancy J. Newman**, Professeur d'Ophthalmologie et de Neurologie *LeoDelle Jolley*, Emory University School of Medicine, Atlanta, USA, et Investigateur Principal dans REFLECT. « *Le recrutement de près de 100 patients en moins de deux ans est un apport considérable à la communauté NOHL au travers de cette aventure rassemblant chercheurs, médecins et patients en quête d'une thérapie et d'espoir dans cette maladie cécitante.* »

L'étude a été conçue et validée dans le cadre d'un *Special Protocol Assessment* (SPA) avec la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis, mais n'est pas nécessaire au dépôt d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en Europe, RESCUE et REVERSE étant considérées par l'EMA comme pivotales. L'essai mené dans plusieurs centres aux États-Unis, en Europe et à Taïwan, a inclus des sujets ayant commencé à perdre la vision depuis moins d'un an.

Dans le bras actif, GS010 a été administré en une seule injection intravitréenne dans les deux yeux de chaque sujet. Dans le bras placebo, GS010 a été administré en une seule injection intravitréenne dans le premier œil affecté, tandis que l'autre œil a reçu une injection placebo.

Le critère d'évaluation principal de l'étude REFLECT est la variation depuis la baseline de l'acuité visuelle (*Best Corrected Visual Acuity* ou BCVA) mesurée en LogMAR 52 semaines après le traitement du deuxième œil affecté / non encore affecté. Les critères d'efficacité secondaires incluent: BCVA mesurée en LogMAR 2 ans après le traitement du deuxième œil affecté / non encore affecté par rapport au placebo et au premier œil affecté recevant GS010, OCT, sensibilité aux contrastes et qualité de vie.

Le premier patient a été traité en mars 2018. Les premiers résultats à 52 semaines sont attendus au 3^{ème} trimestre 2020.

GS010 bénéficie de la désignation de médicament orphelin aux États-Unis et en Europe.

Contacts

GenSight Biologics

Thomas Gidoïn
Directeur Administratif et Financier
tgidoïn@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 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^{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 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 États-Unis, au Royaume-Uni, en France, en Allemagne et en Italie. Les résultats à 96 semaines de suivi des deux études sont attendus en 2019. Les patients seront ensuite transférés vers une étude de suivi à long terme pour 3 années supplémentaires.

Identifiants ClinicalTrials.gov :

REVERSE : NCT02652780

RESCUE : NCT02652767

À propos de REFLECT

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

L'essai a inclus 98 sujets ayant commencé à perdre la vision depuis moins d'un an, et est mené dans plusieurs centres en Europe, aux États-Unis et à Taïwan.

Dans le bras actif, GS010 a été administré en une seule injection intravitréenne dans les deux yeux de chaque sujet. Dans le bras placebo, GS010 a été administré en une seule injection intravitréenne dans le premier œil affecté, tandis que l'autre œil a reçu une injection placebo.

Le critère d'évaluation principal de l'étude REFLECT est l'acuité visuelle (Best Corrected Visual Acuity ou BCVA) mesurée en LogMAR un an après le traitement du deuxième œil affecté / non encore affecté. La variation par rapport à la baseline dans 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 mesurée en LogMAR 2 ans après le traitement du deuxième œil affecté / non encore affecté par rapport au placebo et au premier œil affecté recevant GS010, OCT, sensibilité aux contrastes et échelles de qualité de vie. Le premier patient a été traité en mars 2018. Les premiers résultats à 52 semaines sont attendus au 3ème trimestre 2020.

Identifiants ClinicalTrials.gov :

REFLECT: NCT03293524