

## GenSight Biologics met en évidence le passage de l'ADN du GS010 dans l'œil controlatéral chez des primates ayant reçu une injection unilatérale de la thérapie génique GS010

- Première étude à fournir une preuve directe du passage du gène de la thérapie de l'œil injecté à l'œil controlatéral non injecté chez des primates
- Ces observations apportent des explications au mécanisme d'amélioration visuelle bilatérale observée chez les sujets atteints de NOHL ayant reçu une injection unilatérale de GS010 dans les études de Phase III REVERSE et RESCUE

**Paris, France, le 9 octobre 2019, 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, rapporte aujourd'hui une preuve du passage de l'ADN du GS010 d'un œil à l'autre œil après une injection unilatérale intravitréenne chez des primates. Une étude non clinique évaluant la biodistribution locale de GS010 a montré que l'ADN du GS010 était présent trois mois après l'injection dans des échantillons tissulaires de l'œil non injecté chez des singes ayant reçu une injection unilatérale de GS010, mettant en évidence l'expression du gène de la thérapie dans l'œil controlatéral.

« Ces résultats s'ajoutent à un faisceau croissant de preuves suggérant que les deux yeux communiquent non seulement en termes de pathologie mais aussi de réponse au traitement, » déclare le **Prof. David J. Calkins**, O'Day Professor, Vice-Président et Directeur de la Recherche du Vanderbilt Eye Institute, Centre Médical de l'Université Vanderbilt, Nashville, Tennessee, aux États-Unis. « *Le nouvel éclairage apporté par ces résultats nous permettra d'avancer en proposant des traitements plus spécifiques.* »

L'étude, réalisée par CiToxLab France, une CRO spécialisée en recherche préclinique, a été initiée par GenSight Biologics pour évaluer les mécanismes potentiels de l'effet controlatéral inattendu observé dans deux des études de Phase III menées avec GS010, REVERSE et RESCUE. Les deux études, pour lesquelles le suivi à deux ans des patients ayant reçu une injection unilatérale de GS010 s'est achevé cette année, ont mis en évidence des améliorations bilatérales prolongées de l'acuité visuelle mesurée en LogMAR. Cet effet controlatéral était inattendu pour des thérapies géniques administrées dans un seul œil.

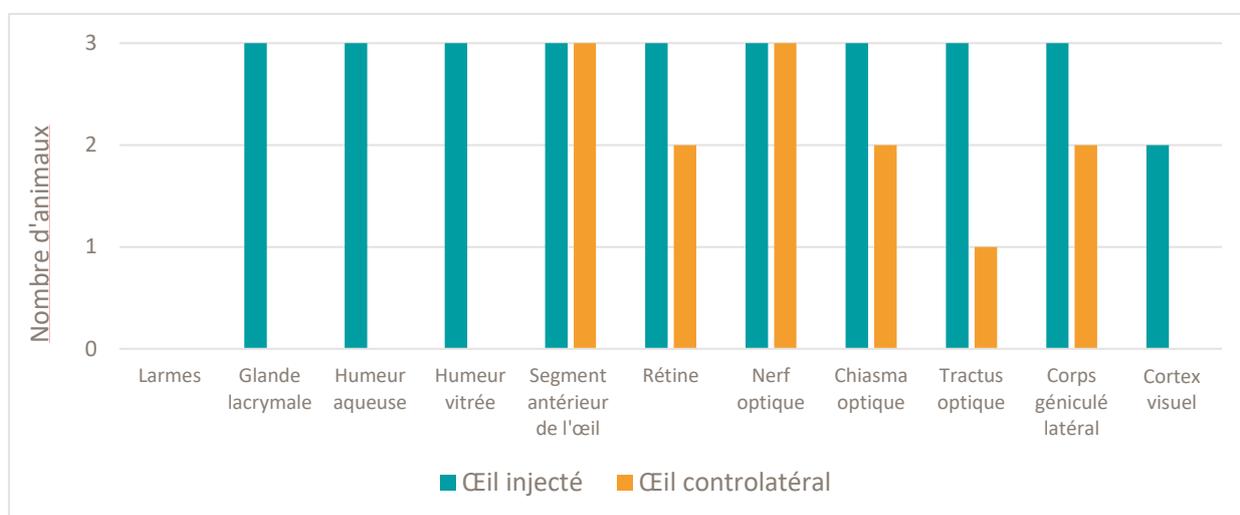
L'étude de CiToxLab utilise une espèce de primate élevée à des fins de recherche, reconnue par les scientifiques et autorisée par les agences réglementaires pour leurs similitudes physiologiques avec l'homme. Pour l'évaluation réalisée sur trois mois, un singe contrôle a reçu une injection intravitréenne de sérum physiologique dans son œil droit, et aucune injection dans son œil gauche. Trois singes traités ont reçu une injection intravitréenne de GS010 dans leur œil droit, et aucune injection dans leur œil gauche. La dose de GS010 était l'équivalent allométrique de la dose utilisée dans les études de Phase III avec GS010. Trois mois après l'injection, des prélèvements tissulaires ont été effectués dans les yeux droits et gauches et analysés par PCR quantitative (qPCR) dont la sensibilité, la spécificité et la précision avaient

été préalablement validées dans une étude spécifique. La méthode qPCR, d'une grande sensibilité et précision, cible spécifiquement une portion de l'ADN de GS010, et permet de détecter l'ADN du GS010 dans la matrice mitochondriale.

Comme attendu, la qPCR n'a détecté aucune trace de l'ADN du GS010 dans aucun des échantillons de tissus prélevés chez le singe contrôle ayant reçu une injection unilatérale de sérum physiologique. En revanche, comme attendu, la QPCR a détecté, et dans de nombreux cas, quantifié la présence de l'ADN du GS010 dans les échantillons de tissus prélevés dans les yeux droits ayant reçu une injection de GS010.

Il est remarquable de noter que la qPCR a également permis de détecter, et même de quantifier, l'ADN du vecteur viral dans l'œil controlatéral qui n'avait pas reçu d'injection.

**Figure 1 : Présence de l'ADN du GS010 dans les systèmes visuel et cérébral des singes traités**



À noter : La qPCR utilisée pour détecter l'ADN viral de GS010 avait été validée dans une étude spécifique réalisée avant l'étude chez les singes. Le graphique ci-dessus illustre le nombre de singes dont les tissus contenaient de l'ADN en quantités détectables par qPCR. Dans certains cas, les taux étaient supérieurs au seuil de quantification.

L'ADN a été détecté et quantifié dans le segment antérieur, la rétine et le nerf optique de l'œil controlatéral non injecté. Par ailleurs, l'ADN a aussi été détecté et quantifié dans le chiasma optique, ce qui suggère qu'il est passé de l'œil injecté à l'œil non injecté via les nerfs optiques et le chiasma optique.

« La mise en évidence de l'ADN du vecteur viral dans l'œil controlatéral non injecté est une observation importante, qui aura un impact significatif sur la conception des études de thérapies géniques dans les neuropathies optiques, » explique le **Dr. Patrick Yu-Wai-Man**, Maître de Conférence et Ophtalmologue Spécialiste Honoraire au Moorfields Eye Hospital de l'Université de Cambridge, et à l'*Institute of Ophthalmology* de UCL, à Londres au Royaume-Uni. « Bien que l'étude réalisée chez des primates n'ait pas été conçue pour déterminer le mode de transfert sous-jacent, la présence d'ADN du vecteur viral dans le chiasma optique et le nerf optique de l'œil controlatéral non injecté suggère la possibilité d'une diffusion. Des études complémentaires permettront de clarifier ces observations intéressantes. »

« Nous sommes très heureux de ces résultats scientifiques majeurs, » commente **Bernard Gilly**, Co-fondateur et Directeur Général de GenSight. « Ils réaffirment la position de la Société selon laquelle les améliorations bilatérales inattendues observées dans les études REVERSE et RESCUE reposent sur une base scientifique solide. Ces résultats apportent des arguments convaincants pour appuyer notre demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour GS010. »

GenSight travaille avec son panel d'experts scientifiques pour soumettre prochainement ces résultats pour publication dans une revue avec comité de lecture.

**Le Dr. Yu-Wai-Man** discutera de ces résultats lors de sa présentation de l'étude RESCUE dans le cadre du congrès annuel 2019 de l'*American Academy of Ophthalmology* qui se tiendra à San Francisco aux États-Unis :

**Date de la session** : Dimanche 13 octobre 2019

**Session** : OP04 Neuro-Ophthalmology Original Paper

**Heure** : 14h00 à 15h15

**Lieu** : South 152

**Présentateur** : Dr Patrick Yu-Wai-Man, FRCOphth MBBS PhD

**Heure de la présentation** : 15h00

## 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 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 ont été publiés en 2019. Les patients ont ensuite été 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 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, et le recrutement a pris fin en juillet 2019, en avance sur les prévisions.

*Identifiants ClinicalTrials.gov :*

REFLECT: NCT03293524