

GenSight Biologics annonce la publication des données positives de l'étude de Phase I/II et du suivi à long terme de GS010 dans *Ophthalmology*, la revue de l'*American Academy of Ophthalmology*

- Confirmation de la sécurité et de la bonne tolérance de GS010 deux ans après une unique injection intra-vitréenne unilatérale
- Amélioration durable de l'acuité visuelle après deux années de suivi chez les sujets atteints de NOHL et présentant une perte de vision depuis moins de 2 ans au moment du traitement

Paris, France, le 20 février 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 la publication de résultats détaillés de l'étude clinique de Phase I/II et du suivi à long terme de GS010 chez des patients atteints de Neuropathie Optique Hériditaire de Leber (NOHL) dans *Ophthalmology*, la revue de l'*American Academy of Ophthalmology*. L'étude a démontré la sécurité et la bonne tolérance de GS010 (rAAV2/2-ND4) 2 ans après son administration par une unique injection intra-vitréenne unilatérale.

Dr. Catherine Vignal, investigateur de l'étude et Chef du Service d'Ophtalmologie de la Fondation A. de Rothschild à Paris, commente : « *Cette toute première publication scientifique de données cliniques de GS010 est un grand pas en avant pour les patients atteints de NOHL, une maladie cécitante affectant les patients dans leurs jeunes années. Si ces résultats prometteurs se confirment dans les études de Phase III en cours, GS010 pourrait changer la vie des patients et devenir le traitement de référence de la NOHL.* »

L'étude clinique de Phase I/II, monocentrique et ouverte, était composée de 4 cohortes recevant des doses croissantes et d'une cohorte d'extension. Au total, 15 sujets atteints de NOHL et porteurs de la mutation ND4-G11778A ont été recrutés de manière prospective. Chaque sujet a reçu une unique injection intra-vitréenne de rAAV2/2-ND4 dans l'œil le plus atteint. Le design de l'étude prévoyait une première période de suivi de 48 semaines, prolongée par un suivi de 4 années supplémentaires. Le critère d'évaluation principal était la sécurité et la tolérance des doses croissantes de rAAV2/2-ND4. Les critères d'évaluation secondaires étaient la bio-dissémination et l'immunogénicité de rAAV2/2-ND4, ainsi que l'évaluation des fonctions visuelles.

À la semaine 96, aucun évènement indésirable (EIST) inattendu, aucun évènement indésirable grave lié au traitement ou à la procédure, ni aucune réaction indésirable grave n'ont été observés. Aucun décès ni aucun EIST ayant conduit à l'arrêt de l'étude n'ont été rapportés. Parmi les EIST rapportés, 94% étaient d'intensité légère. Les EIST oculaires les plus fréquents étaient l'inflammation intraoculaire et l'élévation de la pression intraoculaire (PIO). Tous les évènements oculaires se sont résolus spontanément ou après un traitement approprié avec un médicament permettant de réduire la PIO ou un traitement anti-inflammatoire, à l'exception d'un patient atteint d'une légère hyalite en cours (0,5+ cellule vitrée, pas de trouble vitréen, pas de traitement requis lors de la dernière visite), ayant par la suite interrompu le suivi

mais sans détérioration visuelle documentée. À la semaine 96, aucun EIST n'avait nécessité un traitement continu.

GenSight Biologics mène actuellement deux études cliniques de Phase III (RESCUE et REVERSE) en Europe et aux États-Unis pour évaluer l'efficacité de GS010 chez des patients atteints d'une NOHL due à une mutation du gène *ND4*, avec perte d'acuité visuelle depuis maximum un an au moment du traitement. Les premiers résultats à 48 semaines des études REVERSE et RESCUE sont attendus en avril 2018 et au troisième trimestre 2018, respectivement.

La publication intitulée « *Safety of rAAV2/2-ND4 Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy* » est disponible en ligne ([www.aajournal.org/article/S0161-6420\(17\)33673-4/fulltext](http://www.aajournal.org/article/S0161-6420(17)33673-4/fulltext)), et est en cours d'impression dans *Ophthalmology*, la revue de l'*American Academy of Ophthalmology*.

Une partie de ces données sera également présentée lors de la conférence de la *North American Neuro-Ophthalmology Society (NANOS)* à Big Island, Hawaii, du 3 au 8 mars 2018, et lors de la conférence de l'*Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO)* qui se tiendra à Honolulu, Hawaii, du 29 avril au 3 mai 2018.

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 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 États-Unis et en Europe.

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 sont attendus en avril 2018 pour REVERSE, et au 3^{ème} trimestre 2018 pour RESCUE.

Identifiants ClinicalTrials.gov :

REVERSE: NCT02652780

RESCUE: NCT02652767