

GenSight Biologics publie des données positives supplémentaires de l'étude clinique de phase III REVERSE sur GS010 dans le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL)

- L'amélioration bilatérale cliniquement significative de l'acuité visuelle surpasse l'évolution naturelle observée et publiée de la maladie
- L'amélioration bilatérale ne peut pas être attribuée à un effet placebo
- La préservation statistiquement significative des cellules ganglionnaires et de la couche de fibres nerveuses de la rétine des yeux traités par GS010 comparés aux yeux non traités démontre objectivement l'effet protecteur de GS010
- Les tendances *post hoc* suggèrent un bénéfice plus important chez les patients atteints de NOHL à un stade moins avancé
- Ces observations seront discutées à l'occasion d'une réunion de leaders d'opinion à New York aujourd'hui (*diffusion en direct et rediffusion*)

Paris, France, le 12 juin 2018, 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, annonce aujourd'hui des résultats supplémentaires de l'étude clinique de phase III REVERSE évaluant la sécurité et l'efficacité d'une seule injection intra-vitréenne de GS010 (rAAV2/2-ND4) chez 37 patients atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) induite par la mutation 11778-ND4, et chez qui la perte d'acuité visuelle a débuté entre 6 et 12 mois avant le traitement.

Les résultats préliminaires rapportés en avril ont non seulement mis en évidence une amélioration cliniquement significative de +11 lettres ETDRS (-0,218 LogMAR) dans les yeux traités par GS010, mais également une amélioration inattendue de +10 lettres ETDRS (-0,211 LogMAR) dans les yeux non traités (traitement simulé ou *sham*). Le critère d'évaluation principal prédéfini de l'étude, à savoir une différence d'acuité visuelle de +15 lettres ETDRS entre les yeux traités et les yeux non traités, n'a donc pas été atteint.

Parallèlement, les critères d'évaluation secondaires de l'étude définis par les paramètres de la tomographie par cohérence optique dans le domaine spectral (SD-OCT) ont été atteints, particulièrement la variation du volume maculaire des cellules ganglionnaires de la rétine entre la baseline et la semaine 48, et la variation de l'épaisseur du quadrant temporal de la couche de fibres nerveuses rétinienne entre la baseline et la semaine 48. Ces résultats démontrent un effet biologique et physiologique direct de GS010 sur les structures anatomiques impliquées dans la NOHL.

Des analyses complémentaires montrent que, malgré que certains critères d'évaluation secondaires n'aient pas montré de différence significative, **la sensibilité aux contrastes, telle que déterminée par le test de basse vision de Pelli-Robson, a pratiquement doublé dans les yeux traités par GS010, comparée aux yeux non traités.** La sensibilité aux contrastes de départ était plus faible dans les yeux traités par GS010 (0,25 LogCS en moyenne) que dans les yeux non traités (0,35 LogCS en moyenne). À

la semaine 48, les yeux traités par GS010 avaient gagné en moyenne +0,20 LogCS, tandis que la sensibilité aux contrastes était restée stable dans les yeux non traités (+0,08 LogCS en moyenne).

Conformément au protocole, les 37 patients seront évalués à nouveau à la semaine 96, et les données seront rapportées au premier trimestre 2019.

Par ailleurs, des analyses *post hoc* ont mis en évidence des tendances suggérant que GS010 pourrait avoir un impact positif important sur l'acuité visuelle chez des patients atteints de la maladie à un stade relativement moins avancé ou moins sévère :

- **Les résultats cliniques ont tendance à être meilleurs chez les patients dont l'acuité visuelle était meilleure au départ (patients « on-chart »).** À la semaine 48, parmi les yeux présentant la meilleure acuité (*on-chart best-seeing eyes*), les yeux traités par GS010 avaient gagné en moyenne +12 lettres ETDRS (-0,236 LogMAR), contre +4 lettres ETDRS (-0,075 LogMAR) dans les yeux non traités.
- **Les résultats cliniques ont tendance à être meilleurs chez les patients chez qui la perte de vision a débuté depuis moins de 9 mois.** Pour 75% des yeux traités par GS010 dont l'acuité visuelle était améliorée à la semaine 48, la perte visuelle était apparue moins de 9 mois avant l'administration du traitement.
- **Les résultats cliniques ont tendance à être meilleurs chez les patients plus jeunes au moment de leur recrutement dans l'étude (< 21 ans).**

« Prises dans leur ensemble, les données de l'étude REVERSE suggèrent que le traitement pourrait améliorer de façon significative la vision de nos patients, contrairement à ce que l'on pourrait attendre de l'évolution naturelle connue de la maladie. Le suivi des patients prévu dans REVERSE nous permettra de suivre l'évolution continue de l'amélioration bilatérale observée après une année supplémentaire » commente le **Dr. Barrett Katz**, Directeur Médical de GenSight Biologics. *« La probabilité d'obtenir une vision supérieure ou égale à 20/200 était significativement plus élevée pour les yeux traités par GS010 que pour les yeux non traités. Les tendances observées suggèrent également que les bénéfices seraient potentiellement plus importants chez les patients avec une NOHL à un stade précoce. Nous attendons avec impatience les prochaines données de l'étude RESCUE. »*

« Si l'amélioration bilatérale d'acuité visuelle cliniquement significative observée chez la plupart des patients reste à expliquer, cela représente sans aucun doute possible un résultat formidable pour les patients et leurs familles » explique **Bernard Gilly**, Directeur Général de GenSight. *« Nous allons désormais discuter les résultats complets avec les autorités réglementaires pour définir ensemble la meilleure approche pour la mise sur le marché de GS010 dans le cadre de notre programme de phase III en cours et dans le respect des délais annoncés. »*

L'ensemble des données recueillies et les observations *post hoc* seront présentées et discutées lors d'une réunion de leaders d'opinion qui se tiendra aujourd'hui à New York de 8h30 à 11h00 EST. Des experts médicaux, notamment des spécialistes investigateurs dans l'étude ainsi que des leaders d'opinion en neuro-ophtalmologie et ophtalmologie, présenteront la NOHL et son évolution naturelle, et débattront ensuite sur les observations de l'étude et leur signification. Lissa Poincenot, une représentante importante des patients, présentera son point de vue sur la portée de ces résultats pour les patients et leurs familles. Cette séance sera clôturée par Bernard Gilly qui présentera la stratégie réglementaire de la Société et les consultations à venir avec la FDA et l'EMA pour atteindre son objectif de soumission des dossiers comme prévu au deuxième trimestre 2019.

La présentation sera retransmise par webcast en direct sur <https://www.gensight-biologics.com/fr/2018/05/21/gensight-biologics-kol-evenement-12-juin-2018/>. Les participants physiquement présents ou présents via le webcast pourront poser des questions. Pour ceux qui ne pourront pas être présents ou qui ne pourront pas écouter la diffusion en direct, une rediffusion sera disponible pendant 3 mois sur le site Internet de la Société.

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 Etats-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 de RESCUE sont attendus au 3^{ème} trimestre 2018.

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.

Identifiants ClinicalTrials.gov :

REFLECT: NCT03293524