

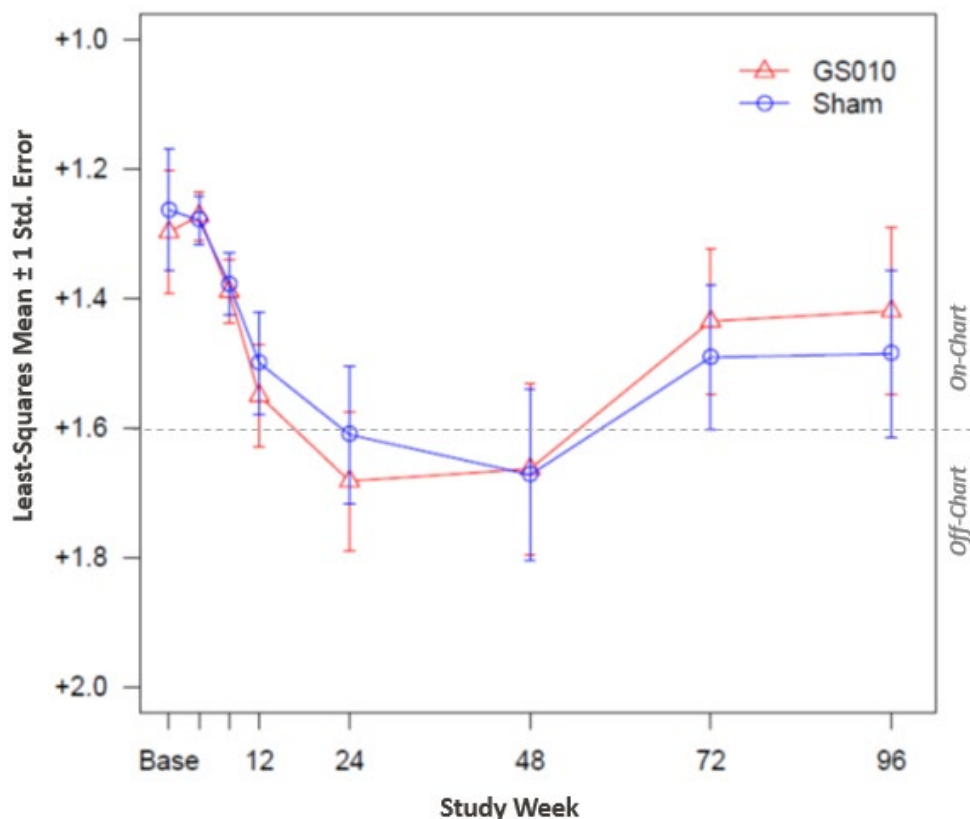
## GenSight Biologics annonce une efficacité et une sécurité prolongées de GS010 à 96 semaines dans son étude clinique de Phase III RESCUE dans le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL)

- Amélioration cliniquement significative de 25 lettres ETDRS comparée au nadir de l'acuité visuelle pour les yeux traités par GS010 à 96 semaines
- Ces résultats corroborent ceux de l'étude REVERSE : amélioration bilatérale durable des fonctions visuelles, malgré la phase aiguë de la maladie au cours de l'étude RESCUE
- L'amélioration de l'acuité visuelle est largement supérieure à celles rapportées dans les études publiées sur l'évolution spontanée de la maladie
- GenSight Biologics s'apprête à partager ces résultats avec les agences réglementaires et à déposer une demande d'AMM en Europe au 3<sup>ème</sup> trimestre 2020

**Paris, France, le 23 septembre 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, publie aujourd'hui la première série de résultats obtenus à la Semaine 96 dans l'étude clinique de Phase III RESCUE. L'étude a évalué l'efficacité et la sécurité d'une injection intravitréenne unique de GS010 (rAAV2/2-ND4) chez 39 sujets atteints d'une perte visuelle due à la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) associée à la mutation 11778-ND4, datant de moins de 6 mois avant le traitement de l'étude. La Semaine 96, à partir de laquelle les profils individuels des patients peuvent être analysés, correspond à la dernière lecture programmée des résultats de l'étude RESCUE, et vient finaliser le programme d'études pivotaux en Europe.

Les résultats soulignent le maintien de l'efficacité de GS010 deux ans après l'injection, avec une amélioration cliniquement significative de l'acuité visuelle (*best-corrected visual acuity*, ou BCVA) comparée au nadir. Les patients inclus dans l'étude RESCUE ayant été traité à un stade précoce de la maladie, leur vision s'est initialement détériorée jusqu'à atteindre le point le plus bas, ou nadir, pour ensuite commencer à récupérer.

**Figure 1 : Évolution de l'acuité visuelle (BCVA) en LogMAR**



Remarques : Un modèle mixte d'analyse de covariance (ANCOVA) a été utilisé avec la variation par rapport à la baseline comme réponse, et le sujet et les yeux du patient comme facteurs aléatoires, le traitement et la valeur LogMAR à la baseline comme covariables dans le modèle.

Lorsque l'acuité visuelle est mesurée à partir du nadir post-baseline, une amélioration significative de l'acuité visuelle des yeux traités par GS010 est observée depuis la plus mauvaise acuité visuelle post-baseline.

**Tableau 1 : Évolution de l'acuité visuelle à partir du nadir\* dans l'étude RESCUE**

	Semaine 48		Semaine 72		Semaine 96	
	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne (ET)
<b>Tous les yeux GS010</b>	<b>36</b>	<b>+12,8 (17,9)</b>	<b>34</b>	<b>+20,6 (26,3)</b>	<b>34</b>	<b>+24,9 (3,8)</b>
<b>Tous les yeux Sham</b>	36	+11,8 (15,6)	33	+21,7 (25,1)	34	+22,3 (3,8)

NB : \* Le nadir est défini comme étant la plus mauvaise acuité visuelle mesurée en LogMAR entre la baseline et la semaine concernée ; le résultat de baseline était exclu de cette analyse. La modification moyenne était calculée à partir des valeurs observées (pas d'imputation de données).

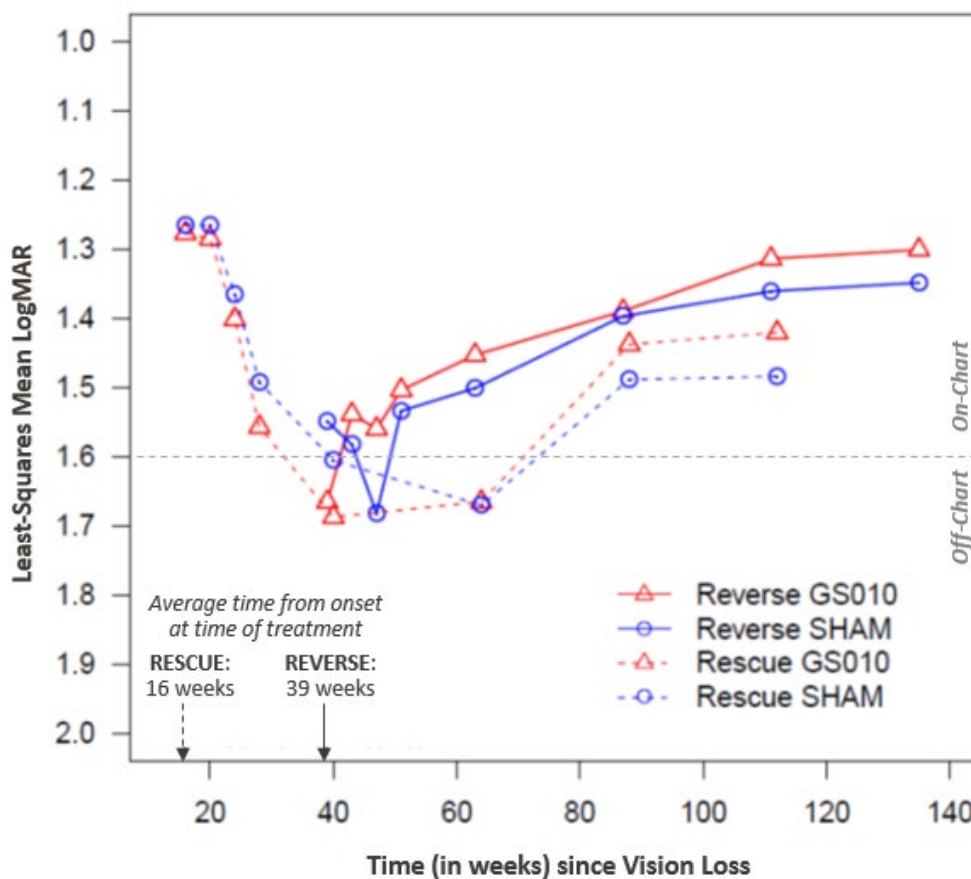
Les yeux traités par GS010 ont récupéré plus de deux tiers de la perte initiale survenue lors de la phase la plus aiguë de la maladie. Cette amélioration par rapport au nadir (amélioration moyenne de -0,498 LogMAR, ou équivalente à +24,9 lettres ETDRS) correspond à 5 lignes sur l'optotype de Snellen, ce qui

est largement supérieur aux 3 lignes généralement reconnues comme une amélioration cliniquement significative de l'acuité visuelle. Une telle récupération visuelle est sans précédent dans aucune étude de thérapie génique. Par ailleurs, ces résultats démontrent la persistance de l'amélioration déjà observée avec les premiers résultats de cette étude.

L'acuité visuelle des yeux *sham* a évolué de façon parallèle, avec le maintien de l'amélioration bilatérale déjà observée avec les premiers résultats de l'étude de Phase III. Il en ressort une récupération bilatérale durable après la phase aiguë de la NOHL.

Les résultats d'acuité visuelle dans l'étude RESCUE montrent une correspondance remarquable avec les résultats de l'étude REVERSE, qui a évalué le traitement de sujets atteints d'une perte visuelle datant de 6 à 12 mois.

**Figure 2 : Évolution de l'acuité visuelle (BCVA) en LogMAR  
Études RESCUE et REVERSE**



La courbe d'évolution de l'acuité visuelle dans l'étude RESCUE semble illustrer un décalage de phase par rapport à celle de l'étude REVERSE, avec un impact supplémentaire de la phase aiguë. Le lien entre ces deux courbes sera exploré de manière plus rigoureuse dans une méta-analyse regroupant les données des deux études, prévue cette année.

Dans les analyses précédentes de ces études, les experts cliniques de la NOHL ont confirmé que la récupération visuelle observée dans les études RESCUE et REVERSE est largement supérieure aux observations de leur pratique clinique. L'évolution naturelle de l'acuité visuelle chez les patients atteints de NOHL non traitée contraste fortement avec l'évolution de l'acuité visuelle des patients dans ces études.

Une étude d'histoire naturelle de la maladie menée par Santhera<sup>1</sup> fournit une autre méthode pour analyser les résultats de l'étude RESCUE. Dans cette étude, 28% des sujets porteurs de la mutation 11778A ont obtenu une « récupération cliniquement pertinente » (*clinically relevant recovery*, ou CRR) spontanée par rapport au nadir dans au moins un œil, correspondant à la définition ci-dessous :

- Amélioration de l'acuité visuelle d'au moins 10 lettres ETDRS par rapport au nadir (yeux *on-chart*),  
ou
- Amélioration d'un niveau d'acuité visuelle *off-chart* à la faculté de lire au moins 5 lettres ETDRS (*on-chart*)

A titre de comparaison, 58% des sujets dans l'étude RESCUE ont atteint une CRR selon cette définition à la Semaine 96, la probabilité d'atteindre cette récupération étant similaire dans les yeux traités par GS010 et dans les yeux *sham* (58% vs. 45%,  $p = 0,0956$ ).

« Les résultats de l'étude RESCUE sont encourageants et convaincants, particulièrement parce qu'ils sont similaires à ceux de l'étude REVERSE, » déclare le **Dr. Mark L. Moster**, Service de Neuro-Ophthalmologie, *Wills Eye Hospital*, Professeur de Neurologie et d'Ophtalmologie à l'Université Thomas Jefferson, Philadelphie, PA, et Investigateur Principal des études RESCUE et REVERSE. « Les patients de l'étude RESCUE ont été traités avant le nadir, et par conséquent, comme on pouvait s'y attendre, la détérioration de leur vision s'est poursuivie durant la phase aigüe. Mais ensuite, entre la Semaine 48 et la Semaine 96, leur vision s'est significativement améliorée par rapport au nadir. C'est largement supérieur à l'histoire naturelle rapportée dans toutes les études précédentes. »

L'examen d'autres fonctions et biomarqueurs visuels, y compris la sensibilité aux contrastes, indique que ces mesures s'étaient stabilisées à la Semaine 96. Sur la base d'une analyse préliminaire des données de sécurité, GS010 était bien toléré après 96 semaines. Aucune sortie d'étude ni aucun événement indésirable grave (EIG) liés à des événements oculaires n'ont été constatés. Les EIG oculaires les plus fréquemment rapportés dans le groupe traité étaient principalement liés à la procédure d'injection elle-même. La présence d'une inflammation intraoculaire (accompagnée d'une augmentation de la pression intraoculaire chez certains patients) était probablement liée à GS010, mais ces cas ont répondu à un traitement conventionnel et n'étaient suivis d'aucune séquelle. Il n'y a eu aucun EIG systémique ou sortie d'étude liés au traitement ou à la procédure de l'étude.

« Ces résultats sont remarquables et mettent en évidence le bénéfice durable que GS010 peut apporter aux patients atteints de NOHL, qui en l'absence de traitement, évolueraient vers une cécité, » commente **Bernard Gilly**, Co-fondateur et Directeur Général de GenSight. « Ces résultats, que nous allons discuter lors des réunions prévues avec les autorités réglementaires, forment une base solide aux données cliniques et non-cliniques qui viennent soutenir notre demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe. Nous sommes ravis d'avoir atteint cette étape importante dans le développement clinique de GS010, et engagés dans la préparation de notre dossier réglementaire Européen. »

GenSight prévoit une réunion de pré-soumission avec l'EMA début 2020, avant de déposer ensuite une demande d'AMM en Europe au troisième trimestre 2020.

Une réunion de Fin de Phase II avec la *US Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis a été demandée et devrait se tenir en novembre 2019.

GenSight tiendra une conférence téléphonique aujourd'hui, le 23 septembre 2019 à 10h30 CEST en français et à 14h30 CEST (8h30 EST) en anglais, pour discuter plus en détails de ces résultats et de leur calendrier pour le dépôt de la demande d'AMM.

#### **Webcast & Conférence téléphonique en français**

Numéros de la conférence téléphonique (*appel local*) :

France: +33 (0) 1 7037 7166

Royaume-Uni: +44 (0) 20 3003 2666

Code: GenSight

Lien Webcast : [https://channel.royalcast.com/webcast/gensightbiologicsfr/20190923\\_1/](https://channel.royalcast.com/webcast/gensightbiologicsfr/20190923_1/)

### Webcast & Conférence téléphonique en anglais

Numéros de la conférence téléphonique (*appel local*) :

Etats-Unis: +1 212 999 6659

France: +33 (0) 1 7037 7166

Royaume-Uni: +44 (0) 20 3003 2666

Code: GenSight

Lien Webcast : [https://channel.royalcast.com/webcast/gensightbiologicsen/20190923\\_1/](https://channel.royalcast.com/webcast/gensightbiologicsen/20190923_1/)

Une rediffusion de la conférence téléphonique et du webcast sera disponible en utilisant les liens ci-dessus.

Référence :

1. Magda et al (2019), "Natural History of Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON): Findings from a Large Patient Cohort", Poster presented at NANOS March 16-21, 2019; Poster Session II: Scientific Advancements; Poster: 163

### 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