



## COMMUNIQUE DE PRESSE

# Lysogene fait un nouveau point d'avancement sur l'étude clinique de thérapie génique de Phase 2/3 AAVance avec LYS-SAF302 chez les enfants atteints de MPS IIIA

- Confirmation des données positives de biomarqueurs chez d'autres patients et à intervalles supplémentaires
- Stabilisation ou progression continue des fonctions cognitives, motrices et du langage chez les patients traités à moins de 31 mois y compris chez les sujets présentant des mutations SGSH associées au phénotype sévère de la maladie
- Analyse complète des données au 3<sup>e</sup> trimestre 2022 avant discussions avec les autorités réglementaires sur les prochaines étapes

**Paris, France — 07 juillet 2022 à 8h00** — Lysogene (FRO013233475 – LYS), société biopharmaceutique de phase 3 s'appuyant sur une plateforme technologique de thérapie génique ciblant les maladies du système nerveux central (SNC), présente aujourd'hui de nouvelles données préliminaires de l'étude clinique de thérapie génique de Phase 2/3 AAVance dans la MPS IIIA (NCT03612869). Les données seront présentées à la Sanfilippo Community Conference ADVANCE 2022 prévue les 7-8 juillet 2022 et à la 3<sup>e</sup> Annual Gene Therapy for Neurological Disorders Europe prévue les 11-13 juillet 2022.

L'effet positif de LYS-SAF302 sur l'héparane sulfate (HS), biomarqueur de la maladie MPS IIIA, au niveau du liquide céphalo-rachidien (LCR), a été confirmé chez d'autres sujets et à des intervalles de temps supplémentaires par rapport aux données partielles communiquées précédemment. Des réductions statistiquement significatives d'environ 20 % en moyenne de la concentration totale d'oligosaccharides dérivés de l'HS dans le LCR ont été observées 6, 12 et 24 mois après l'administration de LYS-SAF302, par rapport aux niveaux initiaux. Les concentrations d'HS à 24 mois après l'administration de LYS-SAF302 ( $1654 \pm 497$  ng/ml,



moyenne  $\pm$  écart-type, n=15) ont diminué de 22% par rapport aux niveaux initiaux ( $2159 \pm 589$  ng/ml, moyenne  $\pm$  écart-type, n=16),  $p=0,015$  selon le test t de Student (analyse préliminaire). Aucun effet statistiquement significatif sur la concentration d'HS dans le sérum n'a été observé 6, 12 ou 24 mois après l'administration de LYS-SAF302. Ces résultats confirment l'activité biologique du traitement de thérapie génique LYS-SAF302. Ils sont cohérents avec le mode d'administration intraparenchymal de LYS-SAF302 qui est supposé entraîner une diminution spécifique de l'HS dans le cerveau, mais pas dans la circulation générale ou dans d'autres tissus, y compris la moelle épinière.

L'observation antérieure selon laquelle le traitement avec LYS-SAF302 entraînait une augmentation transitoire des taux de neurofilaments à chaîne légère (NFL) dans le sérum, probablement due à des lésions axonales transitoires causées par la chirurgie cérébrale, suivie d'une diminution en deçà des niveaux initiaux, a été confirmée chez d'autres sujets et à des intervalles de temps supplémentaires. De plus, un effet similaire a été démontré dans le LCR. Dans le sérum, les taux de NFL ont diminué de 33% (n=12,  $p=0,026$ ) et de 41% (n=16,  $p=0,0075$ ) par rapport aux niveaux initiaux ( $113 \pm 50$  pg/ml, moyenne  $\pm$  écart-type, n=19), 18 et 24 mois respectivement après l'administration de LYS-SAF302. Dans le LCR, les taux de NFL ont diminué de 33% (n=15,  $p=0,025$ ) par rapport aux niveaux initiaux ( $3,7 \pm 1,5$  ng/ml, moyenne  $\pm$  écart-type, n=17) 24 mois après l'administration de LYS-SAF302. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées selon le test t de Student et sont préliminaires. Ces résultats suggèrent que le traitement avec LYS-SAF302 a entraîné une diminution des lésions neuronales 18 et 24 mois après l'administration par rapport aux valeurs de base.

Trois sujets de l'essai AAVance, traités à l'âge de 10, 13 et 31 mois, présentent une progression continue des fonctions cognitives, motrices et du langage 24 mois après l'administration de LYS-SAF302, tel qu'évalué par le BSID-III (Bayley's Scales of Infant Development, Third edition). Deux de ces sujets ont un âge de développement cognitif (DA) à 24 mois après l'administration de LYS-SAF302 supérieur de 5-6 mois (41 et 42, respectivement) au DA cognitif le plus élevé (35) observé dans les études d'histoire naturelle de la MPS IIIA (Shapiro et al, 2016 ; Wijburg et al, 2022). Fait remarquable, l'un de ces sujets est homozygote pour une mutation sévère (délétion) et l'autre sujet est hétérozygote composite pour deux mutations sévères (une duplication et une délétion). Le troisième sujet dont le DA augmente de façon continue à 24 mois après l'administration de LYS-SAF302 est un hétérozygote composite pour une mutation sévère et une mutation S298P, ce qui peut donner lieu à un phénotype sévère classique ou intermédiaire. Un suivi plus long est nécessaire pour confirmer l'évolution positive du développement chez ce patient. Trois autres sujets traités à l'âge de 24, 30 et 31 mois présentent un DA cognitif stable par rapport aux niveaux initiaux, selon l'échelle BSID-III, et des scores de développement du langage et de la motricité stables ou en augmentation



continue 24 mois après l'administration de LYS-SAF302 tel qu'évalué par le BSID-III. Deux de ces sujets présentent des mutations faux-sens du gène SGSH associées au phénotype sévère classique de la MPS IIIA. Un sujet présente une mutation sévère sur un allèle et une mutation sur le second allèle dont l'effet sur la gravité de la maladie est inconnu. Le fait que l'on observe une progression ou une stabilisation du développement mental chez des sujets présentant des mutations associées au phénotype sévère classique de la maladie suggère qu'une intervention thérapeutique précoce avec LYS-SAF302 pourrait protéger les enfants atteints de MPS IIIA contre le déclin des fonctions cognitives, motrices et du langage.

La base de données à 24 mois de l'essai AAVance a été verrouillée comme prévu le 1 juillet 2022. Les résultats complets de l'étude sont attendus pour la mi-septembre 2022 ainsi que les résultats de l'étude PROVide sur les données vidéos des patients. Sur la base de cet ensemble complet de données cliniques, la société prévoit d'entamer des discussions avec les autorités réglementaires aux États-Unis et en Europe pour définir les prochaines étapes.

*« Les données préliminaires de l'étude AAVance indiquent que les sujets atteints de MPS IIIA ayant été traités avant l'âge de 31 mois ont non seulement continué à afficher un âge de développement croissant, mais ont également dépassé l'âge de développement de tous les sujets atteints de MPS IIIA issus des cohortes d'histoire naturelle. Ces données laissent clairement penser que LYS-SAF302 est efficace dans cette population de patients traités, ce qui constitue une avancée importante dans la mesure où aucun traitement n'est actuellement disponible pour ralentir la progression de la MPS IIIA », a déclaré **Raymond Wang, M.D., directeur du Foundation of Caring Multidisciplinary Lysosomal Disorder Program au CHOC Children's Specialists, Orange, CA, USA, et l'un des principaux investigateurs de l'essai AAVance.***

*« Nous sommes très heureux de confirmer à plus grande échelle les données encourageantes déjà observées précédemment, notamment la stabilisation ou l'amélioration des fonctions cognitives, motrices et du langage dans la population des patients plus jeunes, même chez ceux présentant des formes sévères de la maladie. Nous avons récemment complété le verrouillage de la base des données de 24 mois post-traitement. Des analyses statistiques complètes sont en cours avec des résultats attendus en septembre de cette année. Il s'agit d'une étape très importante car elle vient couronner des années d'efforts déployés par les équipes de Lysogene pour apporter un traitement aux patients atteints de MPS IIIA, une maladie dont les besoins médicaux sont importants. D'ici le troisième trimestre 2022, nous devrions disposer des éléments nécessaires pour discuter des prochaines étapes avec les autorités réglementaires », a déclaré **Marie Trad, M.D. Directrice Médicale de Lysogene.***

## **À propos de Lysogene**

Lysogene est une Société biopharmaceutique spécialisée dans la thérapie génique ciblant les maladies du système nerveux central (SNC). La Société a acquis une compétence unique lui permettant de délivrer des thérapies géniques dans le SNC pour traiter des maladies de surcharge lysosomale et d'autres maladies génétiques du SNC. Lysogene mène actuellement une étude clinique de Phase 2/3 dans la MPS IIIA. Une étude clinique adaptative dans la gangliosidose à GM1 est en cours. Lysogene développe également une approche innovante de thérapie génique AAV pour le traitement du syndrome de l'X fragile, une maladie génétique liée à l'autisme. La Société a par ailleurs signé un accord exclusif de licence mondiale avec Yeda, l'entité commerciale du Weizmann Institute of Science, pour un candidat médicament de thérapie génique dans le traitement des maladies de Gaucher et de Parkinson associées à des mutations du gène GBA1. [www.lysogene.com](http://www.lysogene.com).

## **Déclarations prospectives de Lysogene**

Ce communiqué de presse peut contenir des déclarations prospectives, notamment concernant la progression des essais cliniques et les prévisions de trésorerie de la Société. Même si la Société considère que ses prévisions sont fondées sur des hypothèses raisonnables, toutes déclarations autres que des déclarations de faits historiques que pourrait contenir ce communiqué de presse relatives à des événements futurs sont sujettes (i) à des changements sans préavis, (ii) à des facteurs que la Société ne maîtrise pas, (iii) aux résultats des études cliniques, (iv) à des augmentations des coûts de production, (v) à des réclamations potentielles sur ses produits. Ces déclarations peuvent inclure, sans que cette liste soit limitative, toutes déclarations commençant par, suivies par ou comprenant des mots ou expressions tels que « objectif », « croire », « prévoir », « viser », « avoir l'intention de », « pouvoir », « anticiper », « estimer », « planifier », « projeter », « devra », « peut avoir », « probablement », « devrait », « pourrait » et d'autres mots et expressions de même sens ou employés à la forme négative. Les déclarations prospectives sont sujettes à des risques intrinsèques et à des incertitudes hors du contrôle de la Société qui peuvent, le cas échéant, entraîner des différences notables entre les résultats, performances ou réalisations réels de la Société et ceux anticipés ou exprimés explicitement ou implicitement par lesdites déclarations prospectives. Une liste et une description de ces risques, aléas et incertitudes figurent dans les documents déposés par la Société auprès de l'Autorité des Marchés Financiers (AMF) au titre de ses obligations réglementaires, y compris dans le document d'enregistrement universel 2021 de la Société, enregistré auprès de l'AMF le 19 avril 2022, ainsi que dans les documents et rapports qui seront publiés ultérieurement par la Société. Par ailleurs, ces déclarations prospectives ne valent qu'à la date du présent communiqué de presse. Les lecteurs sont invités à ne pas se fier indûment à ces déclarations prospectives. Sauf exigence légale, la Société ne reconnaît aucune obligation de mettre à jour publiquement ces déclarations prospectives, ni d'actualiser les raisons pour lesquelles les résultats avérés pourraient varier sensiblement des résultats anticipés par les déclarations prospectives, et ce y compris dans le cas où des informations nouvelles viendraient à être disponibles. La mise à jour par la Société d'une ou plusieurs déclarations prospectives n'impliquera pas qu'elle procédera ou non à d'autres actualisations de ces déclarations prospectives ou d'autres déclarations prospectives.

**Contacts**

Stéphane Durant des Aulnois

Directeur Administratif et Financier

[stephane.durant-des-aulnois@lysogene.com](mailto:stephane.durant-des-aulnois@lysogene.com)

+ 33 1 41 43 03 99