

COMMUNIQUE DE PRESSE

Lyscogene présente des données actualisées et les principaux résultats de l'étude clinique de thérapie génique de phase 2/3 AAVance

- *Dans la cohorte de patients recrutés avant l'âge de 30 mois, il a été observé une amélioration statistiquement significative du développement cognitif (évalué par le BSID-III Bayley's Scales of Infant and Toddler Development, troisième édition) comparé aux données d'histoire naturelle. Les principaux critères secondaires d'efficacité ont également été atteints dans cette cohorte de patients, avec une amélioration ou une stabilisation de l'âge du développement (DA) cognitif, moteur et du langage, et une absence de déclin des scores VABS-II (Vineland Adaptive Behavior Scales, deuxième édition) et des volumes de matière grise corticale comparés aux valeurs initiales*
- *Dans la cohorte de patients recrutés à l'âge de 30 mois ou plus, l'étude n'a pas atteint le critère principal d'efficacité, à savoir la réduction du déclin du quotient de développement (DQ) cognitif par rapport aux données d'histoire naturelle à M24 post traitement, ni les principaux critères secondaires d'efficacité*
- *Ces résultats permettent de préciser la population de patients qui bénéficierait du traitement avec LYS-SAF302*
- *Les données de sécurité et de tolérance du traitement ont montré une amélioration ou une stabilisation des lésions de la substance blanche au niveau des sites d'injection à M24 chez la plupart des patients. La sécurité globale analysée est compatible avec l'histoire naturelle de la MPS IIIA*
- *Des discussions constructives ont été engagées avec les autorités réglementaires afin de définir une voie permettant de faire avancer rapidement le développement clinique de LYS-SAF302 dans la population de patients plus jeunes atteints de MPS IIIA*
- *Le traitement de la MPS IIIA est un enjeu médical important, compte tenu de la progression constante de la maladie qui entraîne un déclin neurologique*



rapide, le décès prématuré, et de l'absence de traitements approuvés permettant de ralentir ou de modifier l'évolution de la maladie

- **Webcast en direct prévu mercredi 23 novembre 2022 à 13h30 CET**

Paris, France — le 18 novembre 2022 à 18h00 CET— 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), annonce aujourd'hui les résultats principaux de l'étude de phase 2/3 AAVance évaluant LYS-SAF302, une thérapie génique expérimentale pour le traitement de la MPS IIIA. Chez les sujets recrutés à l'âge de <30 mois (cohorte ancillaire, n=6), il a été observé une amélioration statistiquement significative du développement cognitif 24 mois post traitement comparé à l'histoire naturelle. Les sujets de cette cohorte ont également atteint les principaux critères secondaires d'efficacité. L'analyse statistique confirme les observations qualitatives communiquées précédemment dans la population de patients plus jeunes avec une cohérence des effets sur les critères d'évaluation.

L'étude n'a pas atteint son principal critère d'efficacité dans la cohorte principale (12 patients recrutés à l'âge de ≥ 30 mois) visant à démontrer une amélioration statistiquement significative du DQ cognitif 24 mois post traitement, tel qu'évalué par le BSID-III, comparé à la cohorte NH. Dans cette cohorte, les principaux critères secondaires d'efficacité n'ont pas été atteints, notamment le pourcentage de patients présentant une stabilisation ou une amélioration du DA cognitif, des DA associés au langage et aux fonctions motrices à 24 mois comparés aux valeurs initiales, ainsi que l'évolution des scores VABS-II comparés aux données NH.

Le pourcentage moyen de déclin du DQ sur 24 mois chez les patients de la cohorte ancillaire plus jeunes ($-1,0 \pm 0,5$ point de pourcentage/mois, moyenne \pm SD, n=6 ; intervalle de $-1,4$ à $-0,3$) était inférieur de 27% à celui des patients NH du même âge ($-1,5 \pm 0,3$ point de pourcentage/mois, moyenne \pm SD, n=6 ; intervalle de $-1,8$ à $-1,0$), avec une valeur p de 0,037. De plus, dans la même cohorte, chez les patients ayant atteint l'âge de 40 ± 3 mois (5 sujets sur 6), le DA cognitif moyen à 40 ± 3 mois ($30,2 \pm 8,4$, moyenne \pm SD, n=5 ; intervalle de 19 à 41) était 48 % plus élevé que le DA cognitif moyen des patients NH du même âge ($20,4 \pm 6,7$, moyenne \pm SD, n=13 ; intervalle de 5 à 27), avec une valeur p=0,019. Tous les sujets de la cohorte ancillaire ont atteint les principaux critères secondaires d'efficacité, à savoir une stabilisation ou une amélioration de ≥ 80 % du DA cognitif, du DA du langage et du DA moteur. De plus, comme pour les résultats BSID-III démontrant une amélioration ou une stabilisation durable du développement, il n'a été observé aucune diminution statistiquement significative



des scores normalisés du VABS-II (comportement adaptatif global, communication, aptitudes de vie quotidienne, socialisation, aptitudes motrices) entre les valeurs initiales et 24 mois post traitement. Il est établi que le volume de matière grise diminue chez les enfants atteints de MPS IIIA et qu'il est étroitement associé au déclin cognitif. Dans la cohorte ancillaire de patients plus jeunes traités avec LYS-SAF302, aucune diminution statistiquement significative du volume de la matière grise corticale n'a été observée entre les valeurs initiales et 24 mois post traitement, ce qui va dans le sens d'une préservation de la fonction cognitive chez cette population de patients. L'analyse des données sera complétée au T2 2023, lorsque tous les patients recrutés avant l'âge de 30 mois auront atteint l'âge de 48 mois (date de l'analyse intérimaire du critère d'évaluation principal pour la cohorte ancillaire).

La tolérance et l'innocuité de LYS-SAF302 sont conformes à ce qui a été communiqué précédemment. Des anomalies dans la substance blanche ont été observées à proximité des points d'injection sur les IRM de tous les patients traités. Les lésions se sont stabilisées ou ont diminué en volume chez la plupart des patients et aucun symptôme cliniquement significatif pouvant être directement attribué aux anomalies de la substance blanche n'a été observé. Les autres effets indésirables observés étaient conformes à l'histoire naturelle de la maladie.

La Société finalisera l'analyse et l'évaluation complète des données de la cohorte principale d'AAVance et collaborera avec les investigateurs sur les présentations et publications des résultats à venir.

Le traitement de la MPS IIIA est un enjeu médical important, étant donné la progression rapide de la maladie qui entraîne un handicap cognitif, comportemental et moteur conduisant à un décès prématuré, et compte tenu de l'absence de traitements approuvés permettant de modifier l'évolution de la maladie. Les résultats de l'étude AAVance permettent de définir la population de patients qui pourrait bénéficier d'un traitement avec LYS-SAF302. La Société a entamé des discussions fructueuses avec les autorités réglementaires de l'Union Européenne à la fin du T3 2022 et prévoit d'étendre ces discussions à toutes les agences réglementaires concernées afin de définir une voie permettant de faire avancer rapidement le développement clinique de LYS-SAF302 dans la population de patients plus jeunes atteints de MPS IIIA.

Afin de poursuivre le développement de LYS-SAF302 conformément aux exigences des agences réglementaires, la Société entend s'assurer une trésorerie adéquate. À cet égard, des discussions stratégiques sont en cours, avec pour priorité une solution non dilutive sous la forme d'une collaboration de licence pour un ou plusieurs de ses programmes. Dans l'intervalle, la Société maintient ses initiatives de contrôle des coûts lancées au début de



l'année, qui lui assurent désormais un horizon de trésorerie jusqu'en février 2023.

Karen Aiach, Fondatrice, Présidente-Directrice Générale de Lysogene, a déclaré: « Bien que nous soyons déçus des résultats obtenus dans la cohorte principale des patients recrutés à l'âge de 30 mois ou plus, ceux-ci peuvent probablement s'expliquer par la progression rapide de la maladie et par les enseignements récents issus d'autres études cliniques selon lesquels le traitement par thérapie génique des maladies neurodégénératives doit être initié le plus tôt possible afin d'apporter un bénéfice thérapeutique avant l'apparition de dommages neuronaux irréversibles. Les signaux positifs d'efficacité observés chez les très jeunes sujets recrutés avant l'âge de 30 mois indiquent que l'administration précoce de la thérapie génique LYS-SAF302 chez les enfants atteints de MPS IIIA pourrait avoir un réel effet bénéfique sur ces patients et transformer leur vie. Les résultats de l'essai définissent clairement la population de patients qui bénéficierait d'un traitement avec LYS-SAF302. Ces résultats sont très encourageants et nous sommes impatients de poursuivre nos discussions avec les agences réglementaires pour amener LYS-SAF302 au stade ultérieur chez les jeunes patients. »

« La MPS IIIA est une maladie pédiatrique neurodégénérative progressive et dévastatrice sans aucun traitement permettant de modifier le cours de la maladie. Les données cliniques les plus récentes d'AAVance, une étude de phase 2/3 évaluant la thérapie génique LYS-SAF302 chez des enfants atteints de MPS IIIA, montrent que ceux qui ont été traités avant 30 mois avec LYS-SAF302 ont présenté une amélioration ou une stabilisation durable de leur développement cognitif, moteur et linguistique. Cela représente une amélioration significative des capacités de développement comparé à l'histoire naturelle des enfants non traités atteints de MPS IIIA », a déclaré **Dr Raymond Wang, directeur du Foundation of Caring Multidisciplinary Lysosomal Disorder Program au CHOC Children's Specialists, Orange, CA.** « Ces résultats enthousiasmants, qui renforcent notre confiance dans le potentiel de LYS-SAF302 à devenir une option thérapeutique chez les enfants de moins de 30 mois atteints de MPS IIIA, représentent une avancée majeure pour une maladie dont les besoins médicaux non satisfaits sont si importants. »

« Même si AAVance n'a pas atteint son critère d'évaluation principal, les résultats obtenus dans le sous-ensemble de malades de MPS IIIA recrutés avant l'âge de 30 mois sont extrêmement encourageants, car ils démontrent les effets bénéfiques du traitement sur le développement cognitif et les principaux critères d'évaluation secondaires de cette maladie infantile dévastatrice pour laquelle il n'existe aucun traitement approuvé modifiant le cours de la maladie », a déclaré **Dr Chester B. Whitley, professeur au département de pédiatrie et de pharmacologie expérimentale et clinique de l'Université du Minnesota, et**



investigateur principal du Lysosomal Disease Network, Minneapolis, MN, USA. « *J'ai hâte de poursuivre la collaboration avec Lysogene afin d'analyser les données de la phase 2/3 et de déterminer la voie la plus appropriée pour apporter LYS-SAF302 aux patients les plus susceptibles d'en bénéficier.* »

Webcast (en anglais)

Un webcast se tiendra mercredi 23 novembre 2022 à 13h30 CET. Les participants peuvent s'inscrire au webcast via le lien suivant https://channel.royalcast.com/landingpage/lysogene/20221123_1/. Les informations sur le webcast sont également disponibles sur le site www.lysogene.com/events.

À propos de LYS-SAF302 (olenasufigene relduparvovec)

LYS-SAF302 est une thérapie génique novatrice en phase 2/3 de développement pour le traitement de la mucopolysaccharidose de type IIIA (MPS IIIA), ou syndrome de Sanfilippo de type A. LYS-SAF302 délivre une copie fonctionnelle du gène SGSH humain directement aux cellules du cerveau à l'aide d'un vecteur viral adéno-associé, AAVrh.10, qui présente un tropisme particulier pour les cellules du SNC. Le traitement est administré par une procédure unique comprenant une injection dans six points intracérébraux. En fournissant la version fonctionnelle du gène SGSH, le traitement peut constituer une source permanente d'enzyme fonctionnelle au niveau du cerveau. Cela pourrait contribuer à stabiliser, voire à inverser, les dommages subis par les cellules cérébrales des patients. Le programme LYS-SAF302 a reçu les désignations de Fast Track, maladie pédiatrique grave et médicament orphelin aux États-Unis, et de médicament orphelin dans l'Union européenne.

À propos de AAVance (NCT03612869)

L'étude clinique de phase 2/3 AAVance est une étude multicentrique ouverte, à un seul bras, évaluant LYS-SAF302 dans le traitement de la MPS IIIA. La Société a traité 19 patients et tous les patients sont suivis selon le protocole de l'étude, dans le monde entier. Aux États-Unis, la FDA a émis une suspension clinique pour l'étude AAVance en juin 2020 suite à l'observation par IRM de signaux localisés aux points d'injection intracérébraux.

À propos de la MPS IIIA

La MPS IIIA est une maladie de surcharge lysosomale neurodégénérative autosomale récessive rare qui touche environ 1 nouveau-né sur 100 000. Elle se caractérise par des problèmes comportementaux réfractaires et une régression du développement entraînant un décès précoce. Elle est causée par des mutations du gène SGSH, qui code pour l'héparan-N-sulfamidase, une enzyme impliquée dans le métabolisme lysosomal de l'héparane sulfate (HS). La dégradation défailante et l'accumulation résultante d'HS et de produits de stockage secondaires entraînent une neurodégénérescence grave. Il n'existe actuellement aucune option thérapeutique susceptible de modifier le cours de la maladie des patients atteints de MPS IIIA.

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 de la maladie de Parkinson associée à des mutations du gène GBA1. 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**

Côme de La Tour du Pin

Directeur Administratif et Financier par intérim

come.delatourdupin@lysogene.com

+ 33 1 41 43 03 90