



GENE SIGNAL INTERNATIONAL SA
EPFL Innovation Park -A
Swiss Institute of Technology
CH-1015 Lausanne, Switzerland
+ 41-21-804-61.60/69
www.genesignal.com

POUR DIFFUSION IMMEDIATE

Gene Signal annonce des résultats positifs de son étude de phase III sur l'aganirsen appliqué sous forme de collyre dans le traitement de la néovascularisation cornéenne, dans le contexte d'une maladie rare ayant obtenu la désignation de médicament orphelin en Europe.

La revue *Ophthalmology* publie les résultats de l'étude I-CAN, le premier essai randomisé d'un collyre inhibiteur de l'angiogenèse cornéenne:

Ainsi, les applications topiques de l'aganirsen (GS - 101)

- **réduisent de manière significative la surface de la néovascularisation cornéenne.**
- **réduisent significativement la nécessité d'une transplantation cornéenne chez un certains patients parfaitement identifiés.**
- **sont bien tolérées.**

Lausanne, Suisse, 12 mai 2014 – Gene Signal, une société de biotechnologie qui se consacre au développement de traitements innovants dans le cadre de maladies associées à l'angiogenèse, et le département d'ophtalmologie du centre médical de l'Université de Cologne en Allemagne, ont annoncé aujourd'hui la publication, dans *Ophthalmology*, la revue de l'Académie américaine d'ophtalmologie, des résultats positifs de l'étude I-CAN.¹

Cette étude européenne de phase III, porte sur soixante-neuf (69) patients. Elle visait à vérifier l'efficacité et l'innocuité de l'aganirsen, un traitement novateur administré sous forme de collyre (gouttes ophtalmiques) chez des patients souffrant d'une prolifération anormale de vaisseaux sanguins sur la surface de l'œil (néovascularisation cornéenne ou CNV) due à une inflammation (kératite). Afin de prévenir la cécité, ces patients étaient susceptibles de recevoir une greffe, remplaçant la cornée atteinte. Ce type d'intervention chirurgicale fait l'objet de longues listes d'attente et une CNV non traitée peut conduire à un taux plus élevé d'échec ou de rejet de greffe. Il n'existe à ce jour aucun traitement enregistré dans cette indication, pour laquelle l'aganirsen a reçu en Europe la désignation de médicament orphelin.

Fruit d'une coopération étroite durant plusieurs années entre Gene Signal avec les instances de réglementation et les principaux leaders d'opinion, les résultats de cette étude doivent être maintenant discutés avec les autorités règlementaires afin de concevoir un court essai, pivotale de confirmation pour l'enregistrement européen.

Eric Viaud, CEO et cofondateur de Gene Signal, a déclaré: «Ces résultats sont très encourageants car ils démontrent que l'aganirsen est un produit bien toléré et efficace puisqu'il diminue la néo-vascularisation cornéenne. Les données vont clairement dans le



sens de l'expérience que nous avons depuis 2010 de l'utilisation de l'aganirsen dans d'autres programmes, dans quatre pays européens et où le bénéfice clinique de la molécule a été reconnu. Nous sommes convaincus que ces résultats nous permettront de mettre en place une courte étude pivotale, visant à confirmer les données. Notre objectif est d'avancer rapidement afin d'offrir un traitement indispensable à plus de 20 000 patients européens greffés ou en attente de greffe, atteints de néovascularisation cornéenne. L'aganirsen est appelé à devenir un traitement topique révolutionnaire pour tout un éventail de pathologies ophtalmologiques.»

Le Professeur Claus Cursiefen, MD, investigateur principal de l'étude I-CAN et responsable du département d'ophtalmologie du centre médical de l'université de Cologne en Allemagne a, quant à lui, déclaré: «Globalement, les résultats de l'étude I-CAN démontrent l'importance des bénéfices cliniques de l'aganirsen comme traitement topique novateur pour des patients en attente de transplantation cornéenne. Il existe un réel besoin non satisfait car les traitements actuels ne ciblent pas la néovascularisation et les patients restent longtemps sans traitement, viennent se rajouter le risque d'échec ou de rejet de greffe élevé liés à cette même néovascularisation.»

Et d'ajouter: «La nécessité d'une transplantation cornéenne a été largement réduite chez les patients atteints de kératite virale et de néovascularisation centrale et l'application topique d'aganirsen s'est révélée sans danger et bien tolérée. Cela nous encourage à poursuivre le développement clinique de ce médicament».

Des résultats d'efficacité encourageants

L'Acuité Visuelle (AV) est traditionnellement utilisée pour évaluer l'efficacité lors de maladies des parties postérieures de l'œil telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ou la rétinopathie diabétique (RD). Les autorités réglementaires ont recommandé que l'étude I-CAN soit le premier essai clinique randomisé à utiliser l'AV comme critère d'évaluation primaire dans le traitement de cette maladie liée à la néovascularisation cornéenne, et donc dans la partie antérieure de l'œil. Les résultats, basés sur la totalité des patients inclus dans l'étude, n'ont montré aucune différence statistique quant aux scores d'AV entre le groupe de patients traités par l'aganirsen et celui ayant reçu le placebo. Ceci ne fait que confirmer que le lien entre la CNV et l'AV est faible (Bachmann et al 2013)².

Cependant, l'étude I-CAN a généré d'autres résultats d'efficacité en faveur d'un usage topique de l'aganirsen:

- Réduction significative de 26,2% ($p=0,014$) de la surface relative de la néovascularisation cornéenne après 90 jours de traitement. Cette amélioration persiste 90 jours après l'arrêt du traitement soit 6 mois après le début de l'étude (réduction de 26,6%, $p=0,012$).
- Tendance à réduire la nécessité d'une transplantation cornéenne à J 180 ($p=0,087$) chez les patients en intention de traiter (ITT).
- Diminution importante de la nécessité d'une transplantation cornéenne à J 90 ($p=0,014$) et J 180 ($p=0,012$) chez ces mêmes patients atteints de kératite virale (inflammation) et de néovascularisation centrale.
- Chez les patients atteints de kératite virale/traumatique (inflammation), le risque de rejet de greffe à J 90 tendait à diminuer ($p=0,162$).
- En termes de qualité de vie, il a été observé de bien meilleurs sous-scores composites et d'activité de près (respectivement $p=0,039$ et $0,026$) à J 90 dans le groupe de patients aganirsen per protocole.



Excellents résultats d'innocuité et d'observance

L'étude I-CAN montre à nouveau l'excellent profil de tolérance de l'aganirsén, qui a maintenant été administré à plus de 220 patients, dans le cadre d'essais cliniques et d'usage compassionnel:

- Un nombre similaire d'effets indésirables liés au traitement (TEAEs) a été observé dans les groupes de patients ayant reçu l'aganirsén et ceux ayant reçu un placebo.
- Les patients traités par l'aganirsén ont eu moins de TEAEs (11,1%) que ceux traités par placebo (18,4%).
- La plupart des TEAEs étaient de sévérité faible à modérée et aucune augmentation de l'incidence des TEAEs graves n'a été mise en évidence dans les deux groupes.
- L'observance des patients traités par l'aganirsén a atteint 95%, résultat remarquable pour une maladie ophtalmique aussi handicapante.

A propos de l'étude I-CAN

I-CAN est le premier essai clinique randomisé portant sur un inhibiteur topique de l'angiogenèse cornéenne. Il s'agissait d'une étude européenne de Phase III multicentrique randomisée, réalisée en double masque et contrôlée versus placebo. Soixante-neuf (69) patients atteints de néovascularisation cornéenne progressive liée à une kératite (CNV) ont été tirés au sort pour recevoir soit de l'aganirsén (34) soit le placebo (35).

Les patients se sont administrés soit le collyre d'aganirsén (GS-101) à raison d'une goutte deux fois par jour d'une solution à 86 mg/ml, soit un placebo, ce durant 90 jours avec un suivi à 180 jours.

Les résultats de l'étude I-CAN ont été publiés en ligne dans *Ophthalmology*, la revue de l'Académie américaine d'ophtalmologie ([http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(14\)00315-7/abstract](http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(14)00315-7/abstract))

A propos de la néovascularisation cornéenne chez des patients greffés

La transplantation cornéenne, ou le remplacement de la cornée altérée d'un patient par celle d'un donneur (greffe), présente un taux de succès relativement élevé, du fait du «privilege immunitaire» de la cornée qui diminue le taux de rejet rencontré communément dans d'autres situations de transplantation d'organe. Toutefois, lorsque des vaisseaux sanguins, normalement absents, envahissent la cornée – trouble connu sous le nom de néovascularisation cornéenne pathologique (CNV) – la situation n'est plus la même et le risque de rejet de greffe devient bien plus élevé car ces vaisseaux affaiblissent le privilege immunitaire de la cornée. De fait, une méta-analyse récente confirme la relation de cause à effet entre la présence pathologique de néovaisseaux cornéens et une augmentation du risque de rejet de la greffe. Par conséquent, et en raison des longues listes d'attentes auxquelles sont confrontés les patients, en Europe, comme aux États-Unis, il est souhaitable d'administrer un traitement tel qu'aganirsén pour diminuer la néovascularisation cornéenne et atténuer ainsi ce risque de rejet de greffe. Rien qu'en Europe, le nombre de patients souffrant de CNV est estimé à 20 500.



A propos de l'oligonucléotide antisens aganirsen

L'aganirsen (GS-101), composé novateur de Gene Signal, est appliqué de manière topique, c'est-à-dire sous forme de collyre pour les maladies de la partie antérieure de l'œil, et sous la forme d'une émulsion ophtalmique pour les maladies des parties postérieures de l'œil telles que le glaucome néovasculaire. L'aganirsen a la capacité d'inhiber la néovascularisation pathologique.

De premiers signes nous indiquent qu'aganirsen, un oligonucléotide antisens,³ fragment d'ADN spécifique est efficace s'il est appliqué de manière topique. La solution d'aganirsen a démontré sa capacité à inhiber de manière efficace la néovascularisation dans la cornée. L'émulsion, à atteindre la rétine⁴ et à agir sur celle-ci, alors que d'autres médicaments doivent être injectés.

L'aganirsen inhibe le substrat 1 du récepteur de l'insuline (IRS-1) qui est surexprimé dans l'angiogenèse pathologique,⁵ et a montré sa capacité à cibler les vaisseaux pathologiques sans entraver la croissance vasculaire physiologique.⁶ Ce mécanisme d'action novateur pourrait, suivant l'indication, faire de l'aganirsen une alternative topique idéale aux injections intravitréennes d'anti-VEGF.

Par ailleurs, les oligonucléotides antisens présentent des avantages qui les distinguent d'autres médicaments biologiques: ils sont rapidement transportés à travers les membranes cellulaires, sont faiblement immunogènes et peuvent être produits par simple synthèse chimique - à la différence des protéines et des anticorps monoclonaux, de grandes molécules qui nécessitent une culture cellulaire et des phases de purification complexes.

A propos de Gene Signal www.genesignal.com

Gene Signal est une société de biotechnologie suisse pionnière dans le développement de traitements innovants contre des maladies associées à l'angiogenèse. Son pipeline de produits est constitué d'une nouvelle classe d'oligonucléotides, de protéines et d'anticorps monoclonaux dérivés de gènes impliqués exclusivement dans le processus de l'angiogenèse. Au moins quatre de ses candidats sont en phase de développement dans onze indications dans les domaines de l'ophtalmologie, de la dermatologie, des maladies vasculaires et du cancer.

Produit phare de la société, l'aganirsen (GS-101), un oligonucléotide d'ADN antisens, est arrivé en 2013 au terme d'une étude européenne de phase III sur le traitement de la néovascularisation cornéenne due à une inflammation. L'étude I-CAN a été publiée en 2014 et Gene Signal planifie un court essai pivotale de confirmation qui doit conduire à l'autorisation de mise sur le marché. L'aganirsen bénéficie d'autre part, d'une subvention de l'Union européenne afin de mener l'étude clinique de phase II STRONG dans le traitement de l'occlusion veineuse ischémique de la rétine (OVIR). Des préparatifs sont également en cours pour des essais de phase II de preuve de concept (PoC) dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et de l'œdème maculaire diabétique (OMD). Suite à une étude PoC réalisée avec succès et publiée en 2014, un essai de phase II à plus grande échelle est aussi et enfin planifié dans le traitement du psoriasis.

Le programme de recherche de Gene Signal renforce la plateforme de découverte brevetée GENE-MAAP, qui rationalise le processus d'identification de gènes impliqués exclusivement



dans la régulation de l'angiogenèse et a permis d'identifier et de breveter plus de 94 gènes de cette catégorie.

Fondée en 2000, Gene Signal est une société privée, dirigée par une équipe scientifique et commerciale talentueuse composée de professionnels hautement qualifiés. Installée à Lausanne en Suisse (Ecole polytechnique fédérale de Lausanne, EPFL) elle mène des programmes de recherche en France (Bioparc Genopole, Evry) et de développement de produits au Canada (Montréal).

Contacts pour les médias:

Prof Claus Cursiefen

claus.cursiefen@uk-koeln.de

Gene Signal

Eric Viaud, CEO et cofondateur
ev@genesignal.com

Médias – Europe

Nick Miles +41 (0) 79 678 76 26
miles@cpc-pr.com

Médias – USA

Ted Agne +1 (781) 631 3117
edagne@comstratgroup.com

¹ Cursiefen C. et al "Aganirsén antisense oligonucleotide eye drops inhibit keratitis-induced corneal neovascularization and reduce need for transplantation: the I-CAN study" *Ophthalmology*, e-pub 08 May 2014, [http://www.aajournal.org/article/S0161-6420\(14\)00315-7/fulltext](http://www.aajournal.org/article/S0161-6420(14)00315-7/fulltext)

² Bachmann B, Taylor RS, Cursiefen C. The association between corneal neovascularization and visual acuity: a systematic review. *Acta Ophthalmol* February 2013;91:12-9.

³ Un oligonucléotide antisens est un brin d'ADN court conçu pour empêcher la traduction d'un ARN messager en une protéine indésirable.

⁴ Cloutier F, Lawrence M. et al "Anti-angiogenic activity of Aganirsén in non-human primate and rodent models of retinal neovascular disease following topical administration" *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (IOVS)* February 9, 2012 iovs.11-9064

⁵ Al Mahmood S et al "Potent in vivo antiangiogenic effects of GS-101 (5'-TATCCGGAGGGCTCGCCATGCTGCT-3'), an antisense oligonucleotide preventing the expression of insulin receptor substrate-1", *J. Pharmacol Exp Ther. (JPET)* 2009 May;329(2):496-504.

⁶ Cloutier F. *IOVS* 2012