



COMMUNIQUE DE PRESSE

Gene Signal publie des résultats cliniques sur le GS-101 suggérant une inhibition convaincante, efficace et bien tolérée des néovaisseaux cornéens.

Les données publiées dans le magazine Ophthalmology démontrent que le GS-101, en inhibant la néovascularisation cornéenne, apportera une réelle innovation dans la prise en charge du rejet de greffe de cornée.

Lausanne, Suisse, – Gene Signal, une biotech suisse développant des médicaments innovants pour soigner les maladies liées à la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogénèse), a annoncé la publication des résultats intermédiaires de son étude de phase II pivotale suggérant que son produit phare, le GS 101, oligonucléotides antisens, administré localement sous forme de gouttes, est efficace et bien toléré dans la régulation de la prolifération pathologique de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation) dans la cornée. Cette dernière représente un des risques majeurs de rejet de greffe de cornée, chirurgie de transplantation la plus fréquemment exécutée et qui sauve, chaque année, la vue de près de 46'000 personnes à travers la planète.

Ces résultats ont été publiés dans le prestigieux journal médical Ophthalmology du 1 septembre par l'équipe de cliniciens dirigée par le Professeur Claus Cursiefen, du département d'ophtalmologie de l'Université Friedrich Alexander, à Erlangen-Nuremberg (Allemagne).

Gene Signal a, depuis, lancé un essai clinique de phase III du GS-101, le produit le plus avancé de son portefeuille et qui avait obtenu le statut de médicament orphelin en Europe récemment.

« Comparé au groupe placebo, où 100% des patients ont vu leur angiogénèse cornéenne progresser, on a observé, au contraire, dans le groupe ayant bénéficié du traitement à la dose optimale, une régression spectaculaire et significative chez 86% des patients. Nous sommes très encouragés par ces résultats qui représentent un réel progrès dans le développement du GS-101 car nous sommes désarmés pour combattre ces risques de rejet de greffe de cornée », a expliqué le Prof. Claus Cursiefen. « Il y a un besoin urgent d'alternatives pour ces bénéficiaires de greffe et notre arsenal thérapeutique est très limité contre les risques de rejet à l'instar des immunosuppresseurs, loin d'être idéaux en raison de leurs effets secondaires et qui n'agissent que sur les phénomènes

immunologiques et non sur la néovascularisation. Le GS-101, premier inhibiteur spécifique d'une nouvelle voie de l'angiogénèse présente l'avantage supplémentaire, dans cette indication, d'être administré par voie locale.».

« La publication de ces résultats positifs de phase II de notre produit, le GS-101 est une étape décisive pour Gene Signal. Nous avons toujours défendu une politique de développement très originale, indépendante et innovante. Notre portefeuille produit est issu de notre recherche et nous sommes propriétaires exclusifs de notre propriété intellectuelle. Nous avons pris beaucoup de risques en nous lançant dans cette aventure seuls, mais nous commençons à être récompensés de nos efforts et de notre rigueur et ces résultats sont très prometteurs. Ils viennent appuyer d'autres publications, comme celle récemment parue dans le *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* qui confirment que le GS-101 prévient l'expression *in vivo* de l'IRS-1 (Insulin Receptor Substrate 1), une protéine associée à l'angiogénèse. Des données additionnelles sur d'autres propriétés du GS-101 seront présentées lors de prochains congrès scientifiques, et elles viendront enrichir l'intérêt du produit », a ajouté Eric Viaud, CEO de Gene Signal.

Données de l'étude

L'objectif de cette étude de phase II – en double-aveugle, randomisée et multicentrique – était de tester l'efficacité et la tolérance du GS-101 administré sous forme de gouttes ophtalmiques et agissant contre l'IRS-1 présent dans la néovascularisation envahissante de la cornée (angiogénèse pathologique). Quarante patients, pour lesquels les thérapies conventionnelles ne fonctionnaient pas, ont participé à cette étude. Quatre groupes de dix patients ont été traités durant trois mois. Trois groupes ont reçu différentes doses du GS-101 (gouttes pour les yeux : 2x/jour, 43, 86 et 172 µg/jour total) versus un groupe placebo. Le critère d'évaluation principal a été la réduction de la superficie de néovascularisation (nouveaux vaisseaux sanguins) sur la cornée par analyse morphométrique sur des images digitalisées prises lors des examens par lampe à fente (slit-lamp).

Le traitement avec le GS-101 a généralement été bien toléré, sans révéler d'effets secondaires sérieux. A la dose de 86 µg/jour, les gouttes ophtalmiques GS-101 ont entraîné une inhibition et une régression significative de l'angiogénèse dans la cornée (-2.04 ±1.57 mm² de la superficie néovascularisée). La faible dose tendait à stabiliser la croissance (0.07±2.94 mm²; p=0.2088) comparé au placebo (0.89±2.15 mm²), où la néovascularisation a progressé chez tous les patients sur la période de trois mois. La plus forte dose de GS-101 n'a pas démontré de bénéfice additionnel. La comparaison en % du

nombre de patients améliorés met en évidence une différence significative entre le groupe placebo et le groupe à 86µg/jour ($p = 0,0047$).

A propos des greffes de la cornée et du GS-101

Chaque année, dans le monde, pour guérir ou prévenir la cécité, plus de 46'000 greffes de cornée sont effectuées, ce qui représente la chirurgie de transplantation la plus fréquemment exécutée. Toutefois, après 5 ans, le taux d'échec de ces greffes de cornée atteint quelque 35%. Or, comme pour de nombreux autres types de greffe, la disponibilité d'organes venant de donneurs est très limitée. Dans ce contexte de longues listes d'attente (entre 6 mois et 2 ans), tout échec de greffe est donc un attristant "gaspillage".

L'une des principales raisons du rejet de greffes de cornée est la réponse immunitaire du corps humain. Normalement, la cornée est avasculaire (dépourvue de vaisseaux sanguins), d'où sa totale transparence, ce qui devrait protéger la cornée transplantée de tout rejet. Pourtant, dans certaines circonstances, une création anormale de vaisseaux sanguins s'active spontanément, provoquant une réponse immunitaire contre la cornée transplantée, laquelle peut mener au rejet immunitaire de la greffe.

A ce jour, il n'existe pas de traitement contre ce type de rejets. Gene Signal développe donc de nouvelles méthodes destinées à prévenir ce syndrome. En particulier, avec son approche d'oligonucléotides antisens, Gene Signal vise à bloquer les voies métaboliques menant à la formation de vaisseaux sanguins dans la cornée. Le GS-101, qui a obtenu le statut de médicament orphelin en Europe, est constitué de courts fragments d'ADN qui ciblent et bloquent spécifiquement la production de l'IRS-1, une des protéines nécessaire à la formation et à la croissance, dans des circonstances pathologiques, de nouveaux vaisseaux sanguins.

A propos de Gene Signal

Gene Signal (www.genesignal.com) développe un portefeuille diversifié de nouveaux oligonucléotides antisens, protéines et anticorps monoclonaux pour traiter toute une gamme de maladies grâce à sa technologie innovante de régulation de l'angiogénèse. Son produit thérapeutique le plus avancé, le GS-101, un oligonucléotide antisens, est présentement en essai clinique de phase III pour la prévention du rejet de greffe de cornée ainsi qu'en essais cliniques pour des utilisations supplémentaires dans le domaine de l'ophtalmologie et de la dermatologie. Le pipeline de Gene Signal inclut également quatre molécules ayant des applications prometteuses dans le domaine des maladies vasculaires et de l'oncologie.

Grâce à une expertise de pointe mondiale dans la découverte de gènes liés à la régulation de l'angiogénèse, Gene Signal a constitué un portefeuille de produits brevetés significatif avec des utilisations dans de nombreuses maladies. Gene Signal recherche actuellement des partenaires de licence pour commercialiser ou co-développer son portefeuille thérapeutique.

Fondée en 2000, la société a réuni une remarquable équipe de talents, incluant des chercheurs de pointe dans le domaine scientifique et médical, mais aussi des professionnels expérimentés de la gestion d'entreprise, de la protection de la propriété intellectuelle et tant du développement que de la mise sur le marché de médicaments de pointe. Le siège social de Gene Signal est à Lausanne, Suisse, tout en poursuivant son programme de recherche en France et son développement de produit au Canada.

Contacts

Gene Signal

Eric Viaud

CEO

Tel: +41 21 804 61 64

Mobile: +41 79 774 20 72

Mail: ev@genesignal.com

Halsin Partners

Mike Sinclair

Director

Tel: +44 20 7084 5955

Mobile: +44 7968 022 075

Mail: msinclair@halsin.com