

## GenSight Biologics confirme l'efficacité et la sécurité de LUMEVOQ® chez des patients atteints de NOHL trois ans après le traitement

**Paris, France, lundi 6 juillet 2020, 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, annonce aujourd'hui que l'efficacité et la sécurité de LUMEVOQ® ont été maintenues chez des patients atteints de Neuropathie Optique Héritaire de Leber (NOHL) 3 ans après une injection unique de cette thérapie génique. Ce résultat a été observé dans l'étude de suivi à long terme CLIN06, proposée aux participants des études pivots de Phase III RESCUE et REVERSE.

Ces nouvelles données viennent renforcer le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché de LUMEVOQ® en Europe, dont le dépôt est prévu en septembre 2020.

Au total, 61 patients ont accepté de participer à l'étude CLIN06 (30 de l'étude RESCUE et 31 de l'étude REVERSE), faisant de CLIN06 l'une des plus importantes études de suivi à long terme pour le traitement d'une maladie rare. Les sujets ont été traités avec LUMEVOQ® dans un œil et une injection simulée (*sham*) dans l'autre.

Au début du suivi à long terme, soit 2 ans après le traitement, les patients avaient déjà obtenu une amélioration moyenne de leur acuité visuelle, comparé à leur point bas (leur « nadir »\*\*) de +18,8 lettres ETDRS\* dans l'œil traité par LUMEVOQ®, et de +17,3 lettres ETDRS dans l'œil ayant reçu une injection simulée. Un an plus tard, soit trois ans après l'injection unique, l'amélioration bilatérale était maintenue, avec un gain moyen comparé au nadir de +20,5 lettres ETDRS dans l'œil traité par LUMEVOQ® et de +19,4 lettres ETDRS dans l'œil ayant reçu une injection simulée.

« CLIN06 démontre que l'amélioration clinique observée dans les précédentes études de LUMEVOQ est bien réelle et maintenue pendant 3 ans après le traitement. » 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, REVERSE et CLIN06. « Ces résultats sont bien meilleurs que l'histoire naturelle de la NOHL, et donnent de l'espoir pour changer la vie de nos patients touchés par cette maladie cécitante. »

**Tableau 1. Amélioration moyenne de l'acuité visuelle comparée au nadir\*\* dans l'étude de suivi à long terme de LUMEVOQ® (CLIN06)**

N = 61 sujets	2 ans après l'injection		3 ans après l'injection	
	LogMAR (erreur type)	Lettres ETDRS*	LogMAR (erreur type)	Lettres ETDRS*
Œil traité par LUMEVOQ®	-0,375 (0,3060)	<b>+18,8</b>	-0,410 (0,3650)	<b>+20,5</b>
Œil ayant reçu une injection simulée (sham)	-0,346 (0,2910)	<b>+17,3</b>	-0,387 (0,3690)	<b>+19,4</b>

NB : L'échantillon est composé de participants aux études RESCUE et REVERSE qui ont accepté d'être suivis dans l'étude CLIN06.

Les résultats de sécurité à 3 ans corroborent les résultats précédents qui avaient mis en évidence la bonne tolérance de LUMEVOQ® : aucun événement indésirable grave n'a été observé dans les yeux traités par LUMEVOQ®, et aucune sortie de l'étude n'a eu lieu pour cause d'événements oculaires. Aucun événement indésirable grave systémique ni aucune sortie de l'étude liée au traitement ou à la procédure de l'étude n'ont été rapportés.

« En apportant des preuves supplémentaires de l'efficacité prolongée et cliniquement significative de LUMEVOQ® et de sa très bonne sécurité, ces résultats soulignent le potentiel de notre thérapie génique pour traiter les patients atteints de NOHL et améliorer considérablement leur qualité de vie, » déclare **Bernard Gilly**, Co-Fondateur et Directeur Général de GenSight Biologics. « Nous sommes plus déterminés que jamais à déposer le plus rapidement possible notre demande d'enregistrement en Europe. »

Les études pivots RESCUE et REVERSE ont évalué l'efficacité et la sécurité d'une injection intravitréenne unique de LUMEVOQ® chez des patients chez qui la perte d'acuité visuelle due à une Neuropathie Optique Héritaire de Leber (NOHL) associée à un gène mitochondrial *ND4* muté avait débuté 0-6 mois et 6-12 mois avant le traitement, respectivement.

À ce jour, 194 patients ont été traités par LUMEVOQ® dans le cadre d'études cliniques ou à titre d'usage compassionnel, et bon nombre d'entre eux ont été suivis pendant au moins trois ans après l'injection. La dose de LUMEVOQ® utilisée, soit  $9 \times 10^{10}$  vg par œil, était associée à une bio-dissémination négligeable.

\*Les mesures d'acuité visuelle (*Best Corrected Visual Acuity*, ou BCVA) ont été exprimées en LogMAR. L'amélioration par rapport au nadir en LogMAR a été convertie en « **lettres ETDRS** » en multipliant les LogMAR par -50 (réf. J.T. Holladay, J Refrac Surgery, 1997;13, 388-391).

\*\*Le **nadir** est défini comme étant l'acuité visuelle la plus faible enregistrée au cours de toutes les visites des études RESCUE, REVERSE et CLIN06, y compris la mesure de baseline effectuée juste avant l'injection.

## 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

### NewCap

Relations Média  
Annie-Florence Loyer  
[afloyer@newcap.fr](mailto:afloyer@newcap.fr)  
+33 (0)1 44 71 00 12

### LifeSci Advisors

Relations Investisseurs  
Guillaume van Renterghem  
[gvanrenterghem@lifesciadvisors.com](mailto:gvanrenterghem@lifesciadvisors.com)  
+33 (0)6 69 99 37 83

### James Palmer

Investisseurs Particuliers  
[j.palmer@orpheonfinance.com](mailto:j.palmer@orpheonfinance.com)  
+33 (0)7 60 92 77 74

### 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, LUMEVOQ® (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 LUMEVOQ® (GS010)

LUMEVOQ® (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. « LUMEVOQ » a été autorisé comme nom commercial pour le GS010 (lenadogene nolparavec) par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en octobre 2018.

### À propos de la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (NOHL)

La neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) est une maladie mitochondriale rare, de transmission maternelle, caractérisée par une dégénérescence des cellules ganglionnaires de la rétine et provoquant en moins d'un an une perte brutale et irréversible de la vision conduisant généralement à la cécité légale. Ces symptômes apparaissent principalement chez les adolescents et les jeunes adultes. La NOHL provoque une perte brutale, soudaine et sans douleur de la vision centrale dans le 1<sup>er</sup> œil, puis le 2<sup>nd</sup> œil est atteint à son tour, de manière irréversible. 97% des patients présentent une perte bilatérale de la vision en moins d'un an, et cette perte de vision est simultanée dans 25% des cas. La NOHL causerait la cécité visuelle chez environ 1 200 personnes par an aux Etats-Unis et en Europe.

### 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 CLIN06 (suivi à long terme des études RESCUE et REVERSE)**

CLIN06 est une étude de suivi à long terme de sujets atteints de NOHL *ND4* traités avec la thérapie génique LUMEVOQ® (GS010) dans le cadre des études cliniques de Phase III RESCUE ou REVERSE. La durée totale de l'étude de suivi est de 3 ans, soit 5 ans après l'injection. Aucun traitement de l'étude n'est administré pendant le suivi de CLIN06.

L'objectif principal est d'évaluer la sécurité à long terme d'une injection intravitréenne de LUMEVOQ® jusqu'à 5 ans après le traitement. L'objectif secondaire est d'évaluer l'efficacité à long terme du traitement ainsi que la qualité de vie des sujets pendant 5 ans après le traitement. Le premier sujet a été recruté le 9 janvier 2018, et 61 sujets ont été recrutés.

*Identifiants ClinicalTrials.gov :*

CLIN06 : NCT03406104