

GenSight Biologics annonce la publication dans *Science Translational Medicine* des résultats de l'essai pivot de phase III REVERSE et d'une étude sur des primates avec LUMEVOQ®

- Première publication documentant, à partir de données de phase III, une amélioration bilatérale prolongée et cliniquement significative de l'acuité visuelle après une injection unilatérale de thérapie génique
- Une étude chez les primates clarifie le mécanisme de l'effet controlatéral

Paris, France, le 10 décembre 2020, 7h30 CET – GenSight Biologics (Euronext : SIGHT, ISIN : FR0013183985, éligible PEA-PME), société biopharmaceutique dédiée au développement et à la commercialisation de thérapies géniques innovantes pour le traitement des maladies neurodégénératives de la rétine et du système nerveux central, annonce aujourd'hui que le journal *Science Translational Medicine* vient de publier les résultats de REVERSE, l'essai clinique pivot de phase III de la thérapie génique LUMEVOQ® chez des patients atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber *ND4* (NOHL), ainsi que les principaux résultats d'une étude chez le primate investiguant l'effet controlatéral de la thérapie génique. Cette publication*, parue dans le numéro de décembre sous le titre « *Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy* » (amélioration visuelle bilatérale après une injection unilatérale de thérapie génique pour la neuropathie optique héréditaire de Leber) est le premier article publié dans une revue scientifique à comité de lecture documentant, à partir de données cliniques de phase III, une amélioration bilatérale prolongée et cliniquement significative de l'acuité visuelle après une injection unilatérale de thérapie génique.

Les résultats de l'essai REVERSE et de l'étude chez le primate sont des éléments essentiels du corpus de données soumis par GenSight Biologics en septembre 2020 à l'Agence Européenne du Médicament pour étayer sa demande d'autorisation de mise sur le marché de LUMEVOQ® dans le traitement des patients avec une perte de vision secondaire à une NOHL causée par une mutation confirmée du gène mitochondrial *ND4*. L'Agence devrait rendre sa décision au quatrième trimestre 2021.

« Il s'agit d'un traitement dont l'innocuité est démontrée, et qui a le potentiel de changer la vie des patients », déclare le **Dr Patrick Yu-Wai-Man**, premier auteur de l'article, investigateur principal de l'essai REVERSE, maître de conférence et ophtalmologue consultant honoraire à l'Université de Cambridge, Moorfields Eye Hospital et l'UCL Institute of Ophthalmology de Londres au Royaume-Uni.

« Notre étude soulève un espoir énorme pour le traitement de cette maladie qui entraîne la cécité chez de jeunes adultes », déclare le **Pr José-Alain Sahel**, co-auteur correspondant de l'article, co-fondateur de GenSight Biologics, Directeur de l'Institut de la Vision (Sorbonne-Université/Inserm/CNRS) à Paris, où a été développée la technologie initiale de ciblage mitochondrial du LUMEVOQ®. « Notre approche ne se limite pas à restaurer la vision. Cette même technologie pourrait servir à traiter d'autres maladies mitochondriales. », ajoute le Dr Sahel, qui dirige également le Département d'Ophtalmologie du Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, à Paris ; et est Professeur et Directeur du

Département d'Ophtalmologie de l'École de Médecine de l'Université de Pittsburgh et de l'UPMC (*University of Pittsburgh Medical Center*) aux États-Unis.

Résultats de l'essai REVERSE

37 sujets atteints de NOHL *ND4*, dont la perte d'acuité visuelle s'était déclarée depuis six mois à un an avant leur recrutement, ont participé à l'essai REVERSE. Les résultats montrent une amélioration moyenne cliniquement significative, depuis la baseline, de +15 lettres ETDRS (-0,308 LogMAR) d'acuité visuelle dans l'œil traité des 37 patients REVERSE, 96 semaines après traitement. L'œil controlatéral, ayant reçu une injection simulée (*sham*), a présenté une amélioration moyenne de l'acuité visuelle de +13 lettres (-0,259 LogMAR), depuis la baseline. Depuis le nadir, c'est-à-dire l'acuité visuelle la plus basse enregistrée, l'amélioration est encore plus impressionnante, de +28,5 lettres ETDRS pour l'œil traité par LUMEVOQ® et +24,5 lettres ETDRS pour l'œil *sham*.

81% des sujets ont montré une récupération cliniquement pertinente (*Clinically Relevant Recovery*, ou CRR) par rapport au nadir, d'un œil ou des deux yeux. La CRR, une mesure de la réponse aux traitements établie par un consensus international d'experts de la NOHL¹, est définie par un passage de l'acuité visuelle de *off-chart* (impossibilité de lire la moindre lettre ETDRS à 1m de distance) à *on-chart* (lire a minima 5 lettres ETDRS à 1m de distance), ou une amélioration de l'acuité visuelle d'au moins -0,2 LogMAR ou 10 lettres ETDRS, pour les patients *on-chart*.

L'amélioration de la qualité de vie depuis la baseline avant traitement, évaluée à partir du questionnaire mis au point par le National Eye Institute (NEI), le NEI VFQ-25 (*Visual Function Questionnaire-25*), est importante et dépasse largement les seuils de pertinence clinique. Le score composite NEI VFQ-25 fait apparaître une amélioration moyenne de 9,5 points, bien au-delà du seuil de pertinence clinique de +3,9 à +4,3 points.²

Résultats de l'étude chez les primates non-humains

L'étude chez le primate visant à mieux comprendre le mécanisme qui sous-tend l'amélioration inattendue de la fonction visuelle de l'œil controlatéral a été conçue de façon à reproduire l'essai REVERSE, les singes recevant une injection unilatérale de LUMEVOQ®. Elle démontre le transfert d'ADN du vecteur viral de l'œil traité vers le segment antérieur, la rétine, et le nerf optique de l'œil non traité. Les auteurs de l'étude concluent que ces résultats apportent une explication mécanistique plausible à l'amélioration bilatérale de la fonction visuelle induite par l'injection unilatérale de LUMEVOQ®.

Autres sujets abordés

L'étude présente en outre des données d'innocuité détaillées, documentant le bon profil global de sécurité de LUMEVOQ, sans bio-dissémination du vecteur viral et avec des événements oculaires indésirables principalement minimes et contrôlés par un traitement topique local. Les auteurs commentent également d'autres résultats de REVERSE, comme des analyses de répondeurs et d'évolution de la fonction visuelle, et les replacent dans le contexte des observations d'histoire naturelle de la maladie qui ressortent d'analyses de l'acuité visuelle de patients non traités.

Cette publication est disponible sur le site www.sciencemag.org.

* À propos de la publication :

Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy

(amélioration visuelle bilatérale après une injection unilatérale de thérapie génique pour la neuropathie optique héréditaire de Leber)

Auteurs : Patrick Yu-Wai-Man^{1,2,3,4}, Nancy J. Newman⁵, Valerio Carelli^{6,7}, Mark L. Moster⁸, Valérie Biousse⁵, Alfredo A. Sadun⁹, Thomas Klopstock^{10,11,12}, Catherine Vignal-Clermont^{13,14}, Robert C. Sergott⁸, Günther Rudolph¹⁵, Chiara La Morgia^{6,7}, Rustum Karanjia^{9,16}, Magali Taeli¹⁷, Laure Blouin¹⁷, Pierre Burguière¹⁷, Gerard Smits¹⁸, Caroline Chevalier¹⁷, Harvey Masonson¹⁸, Yordak Salerno¹⁸, Barrett Katz¹⁸, Serge Picaud¹⁹, David J. Calkins²⁰, José-Alain Sahel^{14,19,21,22}

Affiliations :

¹ Cambridge Centre for Brain Repair and MRC Mitochondrial Biology Unit, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge CB2 0PY, Royaume-Uni.

² Cambridge Eye Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospitals, Cambridge CB2 0QQ, Royaume-Uni.

³ Moorfields Eye Hospital, Londres EC1V 2PD, Royaume-Uni.

⁴ UCL Institute of Ophthalmology, University College London, London EC1V 9EL, Royaume-Uni.

⁵ Departments of Ophthalmology, Neurology and Neurological Surgery, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA 30322, États-Unis.

⁶ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Clinica Neurologica, 40139 Bologne, Italie.

⁷ Unité de Neurologie, Département des Sciences Biomédicales et Neuromotrices (DIBINEM), Université de Bologne, 40139 Bologne, Italie.

⁸ Departments of Neurology and Ophthalmology, Wills Eye Hospital and Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA 19107, États-Unis.

⁹ Doheny Eye Institute and UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA 90086, États-Unis.

¹⁰ Institut Friedrich Baur au Département de Neurologie de l'Hôpital Universitaire, LMU Munich, 80336 Munich, Allemagne.

¹¹ Centre Allemand pour les Maladies Dégénératives (DZNE), 80336 Munich, Allemagne.

¹² Cluster de Munich pour la Neurologie (SyNergy), 80336 Munich, Allemagne

¹³ Département de Neuro-Ophthalmologie et Urgences, Hôpital Fondation Adolph de Rothschild, 75019 Paris, France

¹⁴ Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, FOReSIGHT, INSERM-DGOS CIC 1423, 75012 Paris, France. ¹⁵ Département d'Ophtalmologie, Hôpital Universitaire, LMU Munich, 80336 Munich, Allemagne.

¹⁶ Ottawa Hospital Research Institute and University of Ottawa Eye Institute, Ottawa, Ontario K1H 8L6, Canada.

¹⁷ GenSight Biologics, 75012 Paris, France.

¹⁸ GenSight Biologics, New York, NY 10016, USA.

¹⁹ Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Institut de la Vision, 75012 Paris, France.

²⁰ The Vanderbilt Eye Institute, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN 37232, États-Unis.

²¹ Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, 25-29 Rue Manin, 75019 Paris, France.

²² Department of Ophthalmology, The University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA 15213, États-Unis.

Notes :

¹ V. Carelli, M. Carbonell, I. F. de Coö, A. Kawasaki, T. Klopstock, W. A. Lagrèze, C. La Morgia, N. J. Newman, C. Orssaud, J. W. R. Pott, A. A. Sadun, J. van Everdingen, C. Vignal-Clermont, M. Votruba, P. Yu-Wai-Man, P. Barboni, International consensus statement on the clinical and therapeutic management of Leber hereditary optic neuropathy. *J. Neuroophthalmol.* **37**, 371–381 (2017).

² I. J. Suñer, G. T. Kokame, E. Yu, J. Ward, C. Dolan, N. M. Bressler, Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: études de validation de deux essais cliniques de phase III. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **50**, 3629–3635 (2009).

Contacts

GenSight Biologics

Directeur Administratif et Financier

Thomas Gidoïn

tgidoïn@gensight-biologics.com

+33 (0)1 76 21 72 20

NewCap

Relations avec les Medias

Annie-Florence Loyer

afloyer@newcap.fr

+33 (0)6 88 20 35 59

LifeSci Advisors

Relations avec les Investisseurs
Guillaume van Renterghem
gvanrenterghem@lifesciadvisors.com
+41 (0)76 735 01 31

Orpheon Finance

Investisseurs Particuliers
James Palmer
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 au développement et à la commercialisation 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. 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. Développé dans le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), le principal produit candidat de GenSight Biologics, LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparvovec), est actuellement en cours d'examen pour enregistrement en Europe, et en phase III préalablement au dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis (*Biologics License Application* [BLA]).

À propos de LUMEVOQ® (GS010)

LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparvovec) 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 nolparvovec) par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en octobre 2018. LUMEVOQ® est actuellement en cours d'examen pour enregistrement en Europe, et en phase III préalablement au dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis (*Biologics License Application* [BLA]).

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^{er} œil, puis le 2nd 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 (rAAV2/2ND4) chez des sujets atteints de la NOHL induite par la mutation G11778A ND4.

Le critère d'évaluation principal mesure 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, sont 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 incluent 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 » est 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, ainsi que le pourcentage de patients présentant une acuité visuelle finale $>20/200$. Les paramètres visuels mesurés incluent 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 biodissémination, et de réponse immunitaire post-injection.

Les études ont été 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