

GenSight Biologics annonce la publication dans la revue *Ophthalmology*[®] des résultats de l'essai pivot de phase III RESCUE avec LUMEVOQ[®]

- Amélioration bilatérale de l'acuité visuelle après une injection unilatérale de thérapie génique - conforme aux résultats de l'essai REVERSE
- Amélioration significative de l'acuité visuelle depuis le nadir

Paris, France, le 13 janvier 2021, 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 de l'*American Academy of Ophthalmology*, *Ophthalmology*[®], vient de publier les résultats de RESCUE, l'essai clinique pivot de phase III de la thérapie génique LUMEVOQ[®] chez des patients atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber ND4 (NOHL). Cette publication*, parue dans le numéro de janvier sous le titre « *Efficacy and safety of intravitreal gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy treated within 6 months of disease onset* » est le second article publié dans une revue scientifique à comité de lecture documentant, à partir de données cliniques de phase III, une amélioration bilatérale de l'acuité visuelle après une injection unilatérale de thérapie génique.

« *L'amélioration des deux yeux par rapport au nadir est convaincante, et ne correspond en rien à ce que nous connaissons de l'histoire naturelle de cette maladie* », déclare le **Dr Nancy J. Newman**, premier auteur de l'article, investigateur principal de l'essai RESCUE, et Professeur d'Ophtalmologie et de Neurologie *LeoDelle Jolley*, Emory University School of Medicine, Atlanta, Géorgie, Etats-Unis.

« *L'étude confirme le bénéfice clinique en préservant les cellules ganglionnaires de la rétine et les fibres du nerf optique grâce à la technologie de thérapie génique MTS (Mitochondrial Targeting Sequence)* », déclare le **Pr José-Alain Sahel**, co-auteur 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[®]. « *De nombreuses maladies mitochondriales pourraient être adressées efficacement, comme le démontre cette étude pivotale.* », ajoute le Pr 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.

Les résultats de l'essai RESCUE 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.

Dans l'intervalle, les résultats d'une 3^{ème} étude de Phase III, REFLECT, sont attendus au 2nd trimestre 2021.

Résultats de l'essai RESCUE

39 sujets atteints de NOHL *ND4*, dont la perte d'acuité visuelle s'était déclarée depuis moins de six mois dans au moins un œil, et depuis moins de 6 mois dans les deux yeux au moment de leur recrutement, ont participé à l'essai RESCUE. Comme dans l'essai REVERSE, un œil a reçu une injection intravitréenne de la thérapie génique LUMEVOQ®, et l'autre œil une injection simulée (*sham*). Les sujets ont été suivis 96 semaines après leur injection, et les principaux résultats ont été communiqués en 2019.

L'analyse de l'efficacité sur 38 sujets¹ montre que l'acuité visuelle a évolué selon des trajectoires parallèles dans les yeux traités par LUMEVOQ® et les yeux *sham*, se détériorant d'abord jusqu'aux pires niveaux à la semaine 24, avant de se stabiliser jusqu'à la semaine 48, et de s'améliorer enfin jusqu'à la semaine 96. À la semaine 96, la variation moyenne par rapport à l'acuité visuelle la plus basse enregistrée, ou nadir, était de -0,53 LogMAR (+26 lettres ETDRS) dans les yeux traités par LUMEVOQ® et de -0,46 LogMAR (+23 lettres ETDRS) dans les yeux non traités (*sham*). Cette amélioration était statistiquement significative dans les deux groupes d'yeux ($p < 0,0001$).

À la semaine 96, 71% des sujets ont montré une amélioration d'au moins -0,3 LogMAR (+15 lettres ETDRS) par rapport au nadir dans au moins un œil, et 71% des sujets présentaient une récupération cliniquement pertinente (*Clinically Relevant Recovery*, ou CRR) depuis le nadir, dans au moins un œil. La CRR, une mesure de la réponse aux traitements établie par un consensus international d'experts de la NOHL², est définie comme 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 cliniquement pertinente³ dans les sous-scores relatifs à la santé mentale, la dépendance et les limites fonctionnelles.

Autres sujets abordés

La publication présente en outre des données d'innocuité détaillées, documentant le bon profil global de sécurité de LUMEVOQ, avec l'absence de sortie prématurée de l'étude liée à des événements oculaires indésirables. Les événements oculaires indésirables étaient minimes à modérés, et résolus sans séquelle par un traitement standard. Les auteurs commentent également la cohérence de ces résultats avec ceux de l'étude REVERSE, dont les sujets étaient des patients à un stade plus avancé de la maladie. Ils concluent que l'amélioration visuelle observée dans les deux études ne correspond en rien aux observations d'histoire naturelle de la maladie.

Cette publication est disponible à l'adresse suivante :

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642020311878>.

* À propos de la publication :

Efficacy and safety of intravitreal gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy treated within 6 months of disease onset

(Efficacité et sécurité de la thérapie génique intravitréenne dans la neuropathie optique héréditaire de Leber traitée dans les 6 premiers mois de la maladie)

Auteurs : Nancy J. Newman^{1*}, Patrick Yu-Wai-Man,^{2,3,4,5} Valerio Carelli^{6,7}, Mark L. Moster⁸, Valerie Biousse¹, Catherine Vignal-Clermont^{9,10}, Robert C. Sergott⁸, Thomas Klopstock^{11,12,13}, Alfredo A. Sadun¹⁴, Piero Barboni⁶, Adam A. DeBusk⁸, Jean François Girmens¹⁰, Günther Rudolph¹⁵, Rustum Karanjia^{14,16}, Magali Taiel¹⁷, Laure Blouin¹⁷, Gerard Smits¹⁸, Barrett Katz¹⁸, José-Alain Sahel^{10,19,20,21,22}, for the LHON Study Group

Affiliations:

- ¹ Departments of Ophthalmology, Neurology and Neurological Surgery, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgie, Etats-Unis
- ² Cambridge Centre for Brain Repair and MRC Mitochondrial Biology Unit, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, Royaume-Uni
- ³ Cambridge Eye Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospitals, Cambridge, Royaume-Uni
- ⁴ Moorfields Eye Hospital, Londres, Royaume-Uni
- ⁵ UCL Institute of Ophthalmology, University College London, Londres, Royaume-Uni
- ⁶ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Clinica Neurologica, Bologne, Italie
- ⁷ Unit of Neurology, Department of Biomedical and Neuromotor Sciences (DIBINEM), University of Bologna, Bologne, Italie
- ⁸ Departments of Neurology and Ophthalmology, Wills Eye Hospital and Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvanie, Etats-Unis
- ⁹ Department of Neuro Ophthalmology and Emergencies, Rothschild Foundation Hospital, Paris, France
- ¹⁰ Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris, France
- ¹¹ Department of Neurology, Friedrich-Baur-Institute, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University Munich, 80336 Munich, Allemagne
- ¹² German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Munich, Allemagne
- ¹³ Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Allemagne
- ¹⁴ Doheny Eye Institute / UCLA School of Medicine, Los Angeles, Californie, Etats-Unis
- ¹⁵ Department of Ophthalmology, University Hospital, LMU Munich, 80336 Munich, Allemagne
- ¹⁶ Department of Ophthalmology, University of Ottawa Eye, Ottawa, Ontario, Canada
- ¹⁷ GenSight Biologics, Paris, France
- ¹⁸ GenSight Biologics, New York, Etats-Unis
- ¹⁹ Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Institut de la Vision, 75012 Paris, France
- ²⁰ Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, 25-29 rue Manin, 75019 Paris
- ²¹ Department of Ophthalmology, The University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Etats-Unis
- ²² CHNO des Quinze-Vingts, Institut Hospitalo-Universitaire FOReSIGHT, INSERM-DGOS CIC 1423, Paris, France

Notes:

- ¹ Un sujet, traité à une dose plus faible que prévu dans le protocole, a été exclu des analyses d'efficacité
- ² Carelli V, Carbonelli M, De Coo IF, et al. International consensus statement on the clinical and therapeutic management of leber hereditary optic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmology*. 2017;37:371-381.
- ³ Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, et al. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3629-3635.
- ⁴ Yu-Wai-Man P, Newman NJ, Carelli V, et al. Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy. *Sci. Transl. Med.* 2020; 12: eaaz7423. 9 December 2020.

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 nolparavec), 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 LUMEVOQ® (GS010)

LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparavec) 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 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 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 Etats-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