

GenSight Biologics annonce la publication d'une analyse des paramètres visuels chez les sujets atteints de *ND4-NOHL* avant traitement avec LUMEVOQ® dans les études de Phase III

- Dans les 6 premiers mois suivant le début de perte de vision (population des patients RESCUE avant traitement), chaque mois de maladie était associé à une perte d'acuité visuelle moyenne de +0.24 LogMAR (-12 équivalents lettres ETDRS)
- La durée de maladie n'était pas associée à une perte substantielle d'acuité visuelle pour les patients entre 6 et 12 mois après le début de perte de vision (population des patients REVERSE avant traitement)
- Les résultats de cette analyse transversale renforcent les connaissances médicales sur la progression naturelle de la LHON : une phase aiguë de perte de vision dans les premiers mois est suivie d'une relative stabilisation lors de la phase dynamique

Paris, France, 9 septembre 2021, 7h30 CET – GenSight Biologics (Euronext: SIGHT, ISIN: FR0013183985, éligible PEA-PME), une société biopharmaceutique dédiée au développement et à la commercialisation des thérapies géniques innovantes pour le traitement des maladies neurodégénératives de la rétine et du système nerveux central, annonce aujourd'hui la publication dans le *Journal of Neuro-Ophthalmology* d'une analyse transversale des caractéristiques avant traitement des sujets atteints de *ND4-NOHL* inclus dans les études de Phase 3 RESCUE et REVERSE de LUMEVOQ®.

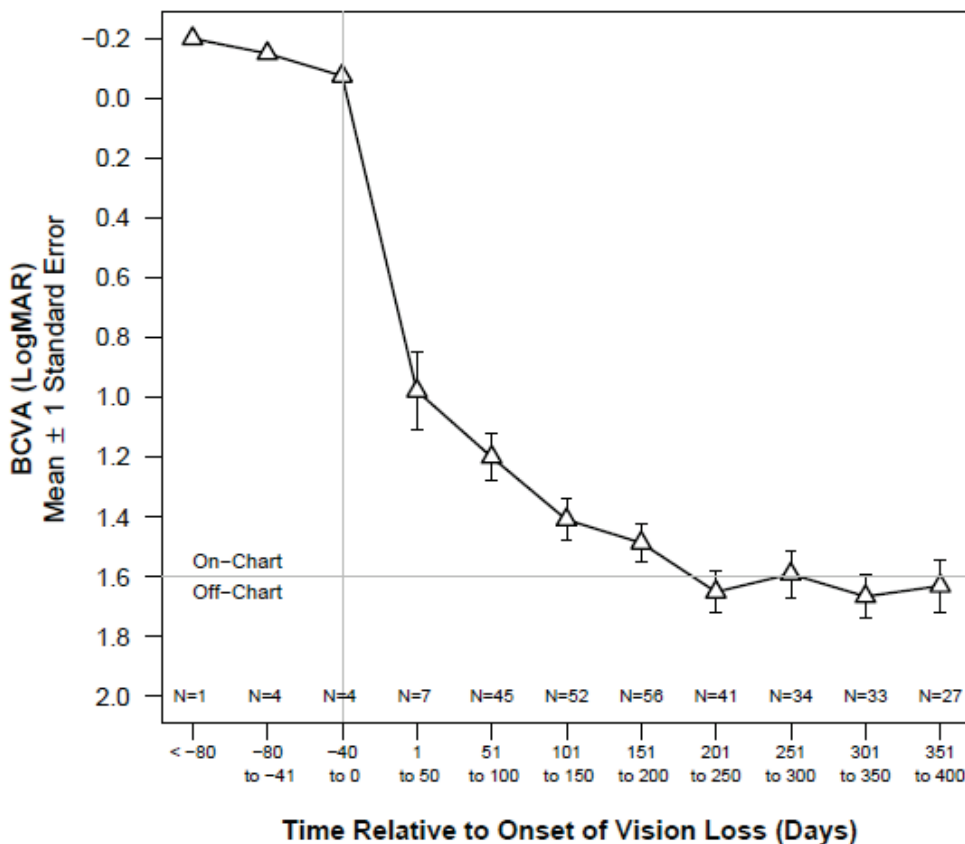
L'article*, publié dans le numéro de septembre sous le titre « *Cross Sectional Analysis of Baseline Visual Parameters in Subjects Recruited into the RESCUE and REVERSE ND4-LHON Gene Therapy Studies* » (analyse transversale des paramètres visuels avant traitement des sujets recrutés dans les études de thérapie génique pour la *ND4-NOHL* RESCUE et REVERSE), confirme la perte drastique de fonction visuelle et de tissus rétinien dans l'année suivant le début de la perte de vision due à la Neuropathie Optique Héritaire de Leber (NOHL) et causée par la mutation G11778A dans le gène *ND4*.

« Cette analyse transversale des patients suivant un protocole d'examen strict démontre qu'une fois que les symptômes de la *ND4-NOHL* se déclenchent, l'acuité visuelle et les structures de la rétine se détériorent rapidement au cours de quelques mois jusqu'à la cécité légale », a commenté l'auteur principal, **Dr. Mark L. Moster, MD**, du département de Neuro-Ophthalmologie au Wills Eye Hospital et Professeur de Neurologie et d'Ophtalmologie à l'université Thomas Jefferson, à Philadelphia aux États-Unis. Le Dr. Moster, qui a aussi été investigateur pour les études RESCUE et REVERSE, a ajouté, « Ces résultats mettent l'accent sur le besoin de diagnostiquer et traiter la maladie au plus tôt chez ces patients. »

Une demande d'autorisation de mise sur le marché de la thérapie génique de GenSight Biologics LUMEVOQ® a été soumise en Europe en septembre 2020 après que les études RESCUE et REVERSE ont démontré l'amélioration de l'acuité visuelle chez les patients traités par LUMEVOQ®.

L'analyse transversale des données avant traitement a montré que les valeurs d'acuité visuelle (*Best-Corrected Visual Acuity* ou BCVA) se dégradait de façon importante dans les 8 premiers mois après le début de perte de vision, et étaient globalement *off-chart* (impossibilité de lire les lettres du tableau ETDRS (*Early-Treatment Diabetic Retinopathy Study*)) après 8 mois de maladie. Une analyse de régression linéaire des données individuelles a montré que chaque mois de perte de vision était associé à une perte moyenne d'acuité visuelle de +0.24 LogMAR (-12 équivalents lettres ETDRS) dans les yeux des patients RESCUE non-traités atteints depuis moins de 6 mois. Dans les yeux des patients REVERSE non-traités atteints depuis 6 à 12 mois, chaque mois de perte de vision était associé à une très faible détérioration supplémentaire de l'acuité visuelle (en moyenne +0.02 LogMAR, -1 équivalent lettre ETDRS).

Figure 1. MAVC chez les patients ND4-NOHL non-traités en fonction de la durée de perte de vision



MAVC: meilleure acuité visuelle corrigée (*Best-Corrected Visual Acuity*)

N: nombre d'observations groupées pour le calcul des moyennes. Les valeurs individuelles de MCVA ont été recueillies aux visites de sélection et d'inclusion dans l'étude, puis groupées par durée de perte de vision pour calculer les moyennes présentées ci-dessus. Étant donné le nombre très faible d'observations disponibles avant le début de la perte de vision, les erreurs types n'ont pas été calculées.

En comparant les sous-groupes de patients RESCUE et REVERSE, les analyses ont révélé que l'acuité visuelle, la sensibilité au contraste, et les paramètres d'anatomie rétinienne mesurés par tomographie optique cohérente spectrale (SD-OCT) étaient en moyenne significativement moins bons dans les yeux atteints depuis 6 à 12 mois, comparés aux yeux atteints depuis moins de 6 mois.

Les données de *baseline* ont été collectées lors de deux visites avant injection, chez les 76 sujets participant aux études RESCUE et REVERSE. Ces sujets avaient tous 15 ans ou plus, et entre 0 et 6 mois de perte de vision dans RESCUE, et 6 à 12 mois de perte de vision dans REVERSE. Les données à *baseline* ont été groupées en fonction de la durée de perte de vision dans chaque œil, pour calculer les moyennes des paramètres visuels au cours de la première année après le début de perte de vision.

Les résultats de ces analyses renforcent le consensus médical sur l'histoire naturelle de la NOHL lors de la première année suivant l'apparition des symptômes, décrivant une phase aiguë de déclin visuel dans les premiers mois après le début de la maladie, suivie par une stabilisation relative de l'acuité visuelle dans la phase dynamique de la maladie. Cette dégradation visuelle rapide, combinée à un très faible taux de récupération visuelle partielle spontanée chez les patients porteurs de la mutation G11778A dont les symptômes apparaissent au-delà de l'âge de 15 ans, suggère que les patients ND4-NOHL correspondant aux populations de RESCUE et REVERSE ont un besoin urgent d'intervention thérapeutique.

L'article est disponible sur le site https://journals.lww.com/jneuro-ophthalmology/Fulltext/2021/09000/Cross_Sectional_Analysis_of_Baseline_Visual.4.aspx.

***À propos de l'article:**

Cross-Sectional Analysis of Baseline Visual Parameters in Subjects Recruited into the RESCUE and REVERSE ND4-LHON Gene Therapy Studies

Auteurs: Mark L. Moster,¹ Robert C. Sergott,¹ Nancy J. Newman,² Patrick Yu-Wai-Man,^{3,4,5,6} Valerio Carelli,^{7,8} Molly Scannell Bryan,⁹ Gerard Smits,¹⁰ Valérie Biousse,² Catherine Vignal-Clermont,^{11,12} Thomas Klopstock,^{13,14,15} Alfredo A. Sadun,¹⁶ Adam A. DeBusk,¹ Michele Carbonelli,⁷ Rabih Hage,^{11,12} Siegfried Priglinger,¹⁷ Rustum Karanjia,^{16,18} Laure Blouin,¹⁹ Magali Tael,¹⁹ Barrett Katz,²⁰ José Alain Sahel,^{21,22,23,24} pour le *LHON study group*.

Affiliations:

- ¹ Departments of Neurology and Ophthalmology, Wills Eye Hospital and Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA.
- ² Departments of Ophthalmology, Neurology and Neurological Surgery, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia USA.
- ³ Cambridge Centre for Brain Repair and MRC Mitochondrial Biology Unit, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, UK.
- ⁴ Cambridge Eye Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospitals, Cambridge, UK.
- ⁵ Moorfields Eye Hospital, London, UK.
- ⁶ UCL Institute of Ophthalmology, University College London, London, UK.
- ⁷ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Clinica Neurologica, Bologna, Italy.
- ⁸ Unit of Neurology, Department of Biomedical and Neuromotor Sciences (DIBINEM), University of Bologna, Bologna, Italy.
- ⁹ Institute of Health Research and Policy, University of Illinois, Chicago, Chicago, IL
- ¹⁰ Statistics Consultant, GenSight Biologics, CA, USA
- ¹¹ Department of Neuro Ophthalmology and Emergencies, Rothschild Foundation Hospital, Paris, France.
- ¹² Centre Hospitalier National d'Ophthalmologie des Quinze Vingts, Paris, France.
- ¹³ Department of Neurology, Friedrich-Baur-Institute, University Hospital, LMU Munich, 80336 Munich, Germany.
- ¹⁴ German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Munich, Germany.
- ¹⁵ Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Germany.
- ¹⁶ Doheny Eye Center UCLA, Department of Ophthalmology David Geffen School of Medicine at UCLA, Doheny Eye Institute, Los Angeles, CA, USA
- ¹⁷ Department of Ophthalmology, University Hospital, LMU Munich, 80336 Munich, Germany
- ¹⁸ Department of Ophthalmology, University of Ottawa Eye Institute, Ottawa ON Canada
- ¹⁹ GenSight Biologics, Paris, France.
- ²⁰ Medical Consultant, GenSight Biologics, USA
- ²¹ Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Institut de la Vision, 75012 Paris, France
- ²² Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, 25-29 rue Manin, 75019 Paris
- ²³ Department of Ophthalmology, The University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, USA
- ²⁴ CHNO des Quinze-Vingts, Institut Hospitalo-Universitaire FOReSIGHT, INSERM-DGOS CIC 1423, Paris, France

Notes:

- ^a Carelli V, Carbonelli M, de Coo IF, *et al.* International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy (Consensus international sur la prise en charge clinique et thérapeutique de la neuropathie optique héréditaire de Leber). *J Neuroophthalmol.* 2017 Dec;37(4):371-381.
- ^b Newman NJ, Carelli V, Tael M, Yu-Wai-Man P. Visual Outcomes in Leber Hereditary Optic Neuropathy Patients with the m.11778G>A (*MTND4*) Mitochondrial DNA Mutation. *Journal of Neuro-ophthalmology.* 2020 Dec;40(4):547-557.

Contacts

GenSight Biologics

Directeur Administratif et Financier
Thomas Gidoïn
tgidoïn@gensight-biologics.com
+33 (0)1 76 21 72 20

Image 7

Communication et Relations Presse
Julia Friedlander-Most / Romain Grière
gensight@image7.fr
+33 (0)6 83 00 97 55 / +33 (0)7 86 53 17 29

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. Le candidat médicament le plus avancé de GenSight Biologics, LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparvec), a fait l'objet d'un dépôt de demande d'AMM en Europe pour le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), une maladie mitochondriale rare affectant principalement les adolescents et les jeunes adultes et conduisant à une perte irréversible de la vue. 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 intravitréenne dans chaque œil.

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 800-1 200 personnes par an aux Etats-Unis et en Europe.

À propos de LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparvec)

LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparvec) 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* à Paris, 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 nolparvec) par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en octobre 2018.

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 lectures pour ces paramètres ont eu lieu à 48, 72 et 96 semaines après l'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