

## GenSight Biologics annonce la publication d'une étude rapportant la présence de vecteur ADN de LUMEVOQ® dans les yeux controlatéraux après injection unilatérale chez des primates non humains

- L'étude démontre un transfert controlatéral de LUMEVOQ® après injection unilatérale
- Ces résultats fournissent une possible explication mécanistique à l'amélioration bilatérale de la fonction visuelle observée chez les patients atteints de ND4-NOHL et traités unilatéralement par LUMEVOQ®

**Paris, France, le 1 décembre 2021, 7h30 CET** – GenSight Biologics (Euronext : SIGHT, ISIN : FR0013183985, éligible PEA-PME), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement et la commercialisation de thérapies géniques innovantes pour les maladies neurodégénératives de la rétine et les troubles du système nerveux central, a annoncé aujourd'hui que la revue *Molecular Therapy – Methods and Clinical Development* a publié les résultats d'une étude mécanistique démontrant le transfert de vecteur ADN de LUMEVOQ® des yeux injectés vers les yeux non-injectés de primates non humains.

Les résultats fournissent une explication mécanistique à l'amélioration bilatérale de l'acuité visuelle chez les patients atteints de ND4-NOHL traités par injection intravitréenne unilatérale, et observée dans tous les essais cliniques de LUMEVOQ® (patients de REVEAL, RESCUE, REVERSE, et RESTORE, et ceux ayant reçu une injection unilatérale de thérapie génique dans REFLECT). <sup>a,b,c,d</sup>

« Ce travail est cohérent avec notre précédent manuscrit publié l'année dernière dans *Science Translational Medicine*. En expliquant l'effet bilatéral inattendu, cette étude répond à certaines des questions qui se sont posées lorsque l'effet controlatéral a été systématiquement observé dans les essais cliniques de LUMEVOQ® », a commenté l'auteur correspondant **José-Alain Sahel, MD**, co-fondateur de GenSight Biologics et de l'Institut de la Vision (Sorbonne-Université/Inserm/CNRS), Paris, France, et professeur distingué et Directeur du Département d'Ophtalmologie à *University of Pittsburgh School of Medicine* et à l'UPMC (*University of Pittsburgh Medical Center*) aux États-Unis. « Les implications pour le développement de futurs essais cliniques de thérapie génique sont importantes. »

L'auteur principal **David J. Calkins, PhD**, professeur O'Day et vice-président et directeur de la recherche au Département d'Ophtalmologie et des Sciences Visuelles du *Vanderbilt University Medical Center*, a ajouté : « Notre étude est une étape cruciale pour comprendre non seulement comment l'amélioration bilatérale de la vision se produit avec la thérapie génique unilatérale, mais aussi les mécanismes des interactions interoculaires plus généralement. La communication entre les projections optiques des deux yeux pourrait avoir des ramifications pour d'autres maladies oculaires cécitantes. »

Dans les études cliniques de LUMEVOQ®, l'acuité visuelle s'est améliorée dans les deux yeux des patients ayant reçu une injection unilatérale de thérapie génique. Le mécanisme sous-tendant l'effet thérapeutique controlatéral de LUMEVOQ® a été exploré dans une étude sur des primates non humains, en analysant la bio-distribution du vecteur ADN de LUMEVOQ® (c'est-à-dire du gène thérapeutique ND4)

dans le système visuel après injection intravitréenne unilatérale. Six singes ont reçu une injection de LUMEVOQ® dans l'œil droit, à une dose équivalente à celle utilisée chez l'humain. Trois des singes ont été suivis pendant 3 mois, et les 3 autres pendant 6 mois. Deux singes 'contrôles' ont reçu une injection de placebo et ont été suivis pendant 3 et 6 mois.

Comme attendu, le vecteur ADN de LUMEVOQ® a été détecté dans tous les yeux injectés avec la thérapie génique. Mais le vecteur ADN a également été détecté ou quantifié dans les yeux controlatéraux non injectés chez 5 des 6 animaux du groupe traité. De plus, du vecteur ADN a été détecté ou quantifié dans le chiasme optique des 6 animaux. Les résultats fournissent des preuves que le vecteur ADN de LUMEVOQ® est parvenu jusqu'à l'œil non injecté après une injection unilatérale.

Étant donné que des études de bio-dissémination ont détecté une quantité limitée et transitoire du vecteur ADN dans le sang des patients traités par LUMEVOQ®, le transfert systémique du vecteur ADN a été jugé peu probable pour expliquer les résultats cliniques. Les chercheurs considèrent plutôt un transport via le nerf et le chiasme optiques, le long des voies visuelles antérieures, comme mécanisme probable du transfert du vecteur ADN jusqu'à l'œil non traité.

Les auteurs citent également d'autres mécanismes qui pourraient participer à l'effet controlatéral du traitement par LUMEVOQ®, tels que le transfert de matériel mitochondrial (comme l'ARN ou les protéines) entre les deux yeux et la plasticité cérébrale.

L'article est disponible en ligne : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2329050121001510>. Il sera publié dans le numéro du 10 décembre de la revue *Molecular Therapy – Methods and Clinical Development*.

#### \*À propos de l'article :

##### **Biodistribution of Intravitreal Lenadogene Nolparvovec Gene Therapy in Nonhuman Primates**

**Auteurs :** David J. Calkins,<sup>1</sup> Patrick Yu-Wai-Man,<sup>2,3,4,5</sup> Nancy J. Newman,<sup>6</sup> Magali Taiel,<sup>7</sup> Pramila Singh,<sup>8</sup> Clémentine Chalmei,<sup>8</sup> Alexandra Rogue,<sup>8</sup> Valerio Carelli,<sup>9,10</sup> Philippe Ancian,<sup>8</sup> and José A. Sahel<sup>11,12,13,14</sup>

#### **Affiliations :**

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Vanderbilt University Medical Center, 1161 21st Avenue South, Nashville, TN 37232, USA

<sup>2</sup>Cambridge Centre for Brain Repair and MRC Mitochondrial Biology Unit, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, UK

<sup>3</sup>Cambridge Eye Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospitals, Cambridge, UK

<sup>4</sup>Moorfields Eye Hospital, London, UK

<sup>5</sup>UCL Institute of Ophthalmology, University College London, London, UK

<sup>6</sup>Departments of Ophthalmology, Neurology, and Neurological Surgery, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

<sup>7</sup>GenSight Biologics, 74 rue du Faubourg Saint Antoine, 75012 Paris, France

<sup>8</sup>Charles River Laboratories, Evreux, France

<sup>9</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Clinica, Neurologica, Bologna, Italy;

<sup>10</sup>Unit of Neurology, Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

<sup>11</sup>Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Institut de la Vision, Paris, France

<sup>12</sup>Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, Paris, France

<sup>13</sup>Department of Ophthalmology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA

<sup>14</sup>CHNO des Quinze-Vingts, Institut Hospitalo-Universitaire FOrEsiGHT, INSERM-DGOS CIC, Paris, France

#### **Références**

- a. Yu-Wai-Man P, Newman NJ, Carelli V, Moster ML, Biousse V, Sadun AA, Klopstock T, Vignal-Clermont C, Sergott RC, Rudolph G, La Morgia C, Karanjia R, Taiel M, Blouin L, Burguière P, Smits G, Chevalier C,

- Masonson H, Salermo Y, Katz B, Picaud S, Calkins DJ, Sahel JA. Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy. *Sci Transl Med*. 2020 Dec 9;12(573):eaaz7423.
- b. Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Carelli V, Moster ML, Biousse V, Vignal-Clermont C, Sergott RC, Klopstock T, Sadun AA, Barboni P, DeBusk AA, Girmens JF, Rudolph G, Karanjia R, Taiel M, Blouin L, Smits G, Katz B, Sahel JA; LHON Study Group. Efficacy and Safety of Intravitreal Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy Treated within 6 Months of Disease Onset. *Ophthalmology*. 2021 May;128(5):649-660.
- c. Vignal-Clermont C, Girmens JF, Audo I, Said SM, Errera MH, Plaine L, O'Shaughnessy D, Taiel M, Sahel JA. Safety of Intravitreal Gene Therapy for Treatment of Subjects with Leber Hereditary Optic Neuropathy due to Mutations in the Mitochondrial ND4 Gene: The REVEAL Study. *BioDrugs*. 2021 Mar;35(2):201-214.
- d. Biousse V, Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Carelli V, Moster ML, Vignal-Clermont C, Klopstock T, Sadun AA, Sergott RC, Hage R, Esposti S, La Morgia C, Priglinger C, Karanja R, Blouin L, Taiel M, Sahel JA; LHON Study Group. Long-Term Follow-Up After Unilateral Intravitreal Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy: The RESTORE Study. *J Neuroophthalmol*. 2021 Sep 1;41(3):309-315.

## Contacts

### GenSight Biologics

Directeur Administratif et Financier  
Thomas Gidoïn  
[tgidoïn@gensight-biologics.com](mailto: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](mailto: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](mailto:gvanrenterghem@lifesciadvisors.com)  
+41 (0)76 735 01 31

### Orpheon Finance

Investisseurs Particuliers  
James Palmer  
[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 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 nolparvovec), 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<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 800-1 200 personnes par an aux Etats-Unis et en Europe.

## À propos de LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparvovec)

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* 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 nolparavec) par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en octobre 2018.