

GenSight Biologics publie des données montrant une efficacité et une sécurité durables 5 ans après un traitement unique avec LUMEVOQ®

Paris, France, le mercredi 20 Juillet 2022, 7h30 CEST – GenSight Biologics (Euronext : SIGHT, ISIN : FR0013183985, éligible PEA-PME), société biopharmaceutique dédiée au développement et à la commercialisation de thérapies géniques innovantes pour les maladies neurodégénératives de la rétine et du système nerveux central, annonce aujourd'hui que des sujets atteints de Neuropathie Optique Héritaire de Leber (NOHL) traités avec LUMEVOQ® continuent à bénéficier d'une nette amélioration de leur vision 5 ans après une seule injection de la thérapie génique. Comparés à l'évolution de la vision observée chez les patients non traités¹, ces résultats diffèrent de façon importante par rapport à l'histoire naturelle de la NOHL.

Les données de RESTORE (CLIN06)², l'étude de suivi à long terme à laquelle tous les participants aux études pivotales de Phase III RESCUE³ et REVERSE⁴ ont été invités, continuent également de montrer que le traitement est bien toléré sur la période de suivi de 5 ans.

Les données sur l'efficacité et l'innocuité recueillies sur 5 ans constituent des preuves substantielles de durabilité et sont plus complètes que ce qui est généralement soumis dans un dossier de données pour une thérapie génique.

Lorsque les sujets ont intégré l'étude RESTORE, 2 ans après l'injection unique, ils présentaient déjà des améliorations cliniquement significatives par rapport au point le plus bas (le « nadir* ») de leur acuité visuelle (BCVA) : +18,8 lettres ETDRS** dans les yeux traités par LUMEVOQ® et +17,3 lettres dans les yeux non-traités (injection simulée ou *sham*). 5 ans après le traitement, l'amélioration bilatérale à partir du nadir a été maintenue, les yeux traités par LUMEVOQ® obtenant une amélioration moyenne par rapport au nadir de +22,0 lettres et les yeux *sham* montrant une amélioration moyenne de +19,5 lettres.

L'impact de ces résultats sur les patients est démontré par une amélioration des scores de qualité de vie (QoL) autodéclarés en Année 5 par rapport à la *baseline*. La qualité de vie globale moyenne a progressé de manière cliniquement significative par rapport à la *baseline*, portée par des améliorations des sous-scores pertinents correspondant à la santé mentale et à la capacité à mener des activités de manière autonome (par exemple, score composite, santé mentale, limites fonctionnelles, dépendance, activités faisant intervenir la vision de près et de loin, fonctionnement social).

"Les données à 5 ans de l'étude d'extension à long terme RESTORE illustrent le maintien de l'efficacité et de l'innocuité précédemment rapportées à la suite du traitement par une injection unique de LUMEVOQ, ce qui donne de l'espoir aux patients atteints de cette maladie cécitante", a déclaré **Patrick Yu-Wai-Man**, MD, PhD, Moorfields Eye Hospital et Département de Neurosciences Cliniques, Université de Cambridge, Royaume-Uni.

"Les données recueillies jusqu'à présent, qui montrent l'efficacité soutenue de LUMEVOQ, combinée à un profil d'innocuité favorable, sont tout à fait conformes avec les convictions des experts cliniques selon lesquelles les effets de la thérapie génique ne s'estomperont pas après son administration", a noté **Magali TAIEL**, MD, Directrice Médicale de GenSight Biologics. *"Ayant une confiance renforcée dans le bénéfice que nous pouvons apporter aux patients, l'équipe de GenSight met toute son énergie afin de donner accès à notre thérapie aux patients de la façon la plus rapide et la plus sûre possible."*

RESTORE est une étude importante de suivi à long terme pour le traitement d'une maladie rare. 62 sujets ont accepté d'être inclus et suivis et 55 ont terminé l'étude. Tous les sujets atteints de NOHL causée par un gène mitochondrial *ND4* muté ont été traités par une injection intravitréenne unique de LUMEVOQ® dans un œil et par une injection simulée (*sham*) dans l'autre.

Table 1. Amélioration de l'acuité visuelle (BCVA) par rapport au Nadir* dans l'étude de suivi à long terme de LUMEVOQ® (RESTORE)

	2 ans post injection (début de RESTORE)		5 ans post injection⁴ (Fin de RESTORE)	
	LogMAR (Erreur Standard)	Lettres ETDRS**	LogMAR (Erreur Standard)	Lettres ETDRS **
Yeux traités avec LUMEVOQ®	-0.38 (0.31)	+18,8	-0.44 (0.46)	+22,0
Yeux Sham	-0.35 (0.29)	+17,3	-0.39 (0.36)	+19,5

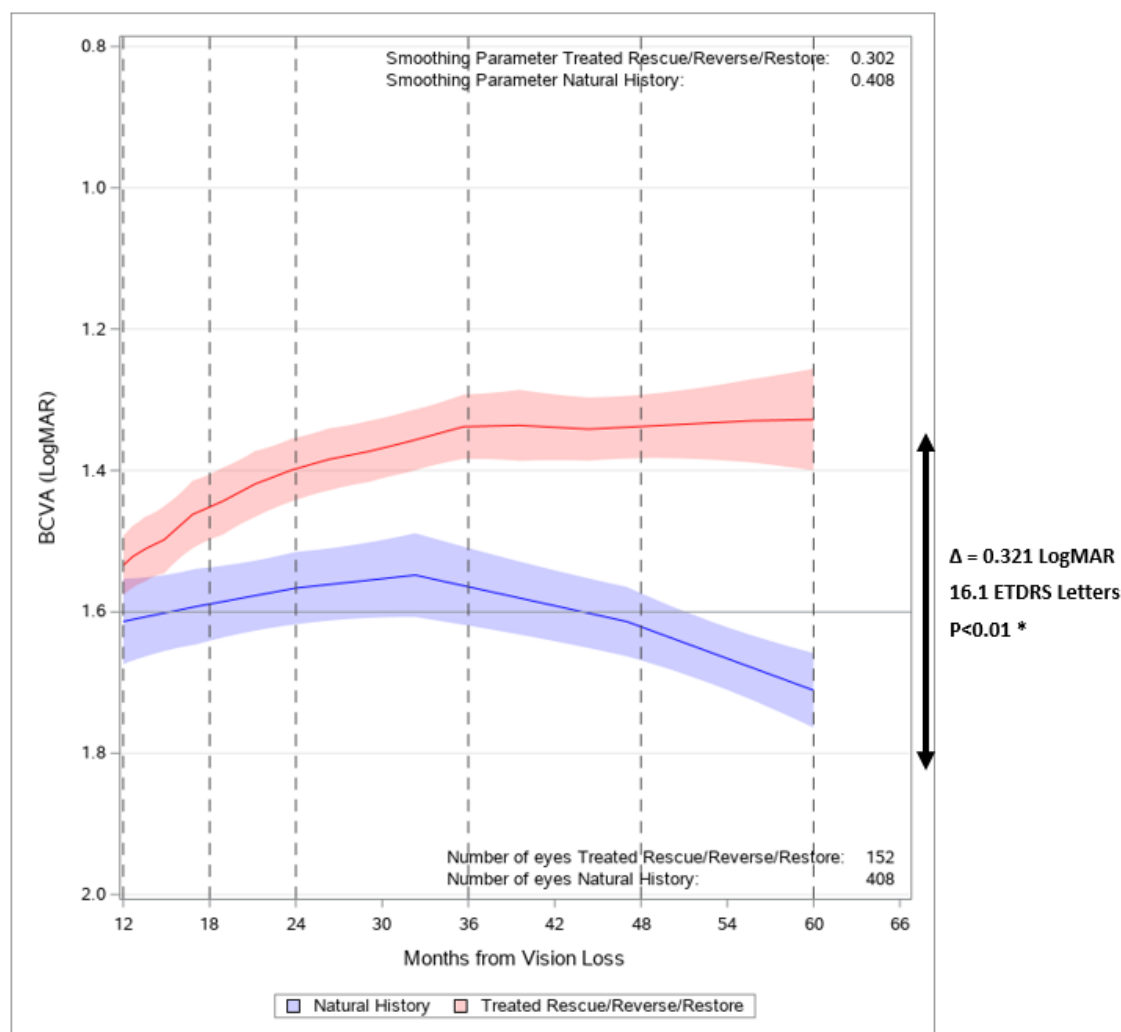
Note : L'échantillon RESTORE est composé des participants aux études RESCUE et REVERSE qui ont accepté d'être suivis dans le cadre de l'étude de suivi à long terme. Les valeurs de l'année 5 étaient les mesures exprimées en LogMAR les plus proches de 1825 jours après le traitement enregistrées à 1 825 +/- 28 jours après le traitement. Les valeurs manquantes ont été imputées à l'aide de la méthode de la dernière observation reportée (LOCF).

*Nadir = acuité visuelle la plus basse enregistrée entre la baseline et l'année 5.

** Les mesures d'acuité visuelle ont été enregistrées en LogMAR. Le changement depuis le nadir en LogMAR a été converti en « équivalent lettres ETDRS » en multipliant le LogMAR par -50 (réf. J.T. Holladay, J Refrac Surgery, 1997 ;13, 388-391).

Les analyses des répondeurs à 5 ans indiquent qu'une proportion importante des patients suivis ont présenté une amélioration de l'acuité visuelle. 71,0% des sujets RESTORE ont ainsi obtenu une récupération cliniquement pertinente (*Clinically Relevant Recovery* ou CRR)⁵ par rapport au nadir 5 ans après le traitement, et 80,7% d'entre eux avaient une vision « *on chart* » (acuité visuelle ≤ 1,6 LogMAR, correspondant à la faculté de lire a minima 5 lettres ETDRS à 1m de distance) dans un ou les deux yeux.

Figure 1. Evolution de l'acuité visuelle chez les patients traités avec LUMEVOQ® (RESCUE/REVERSE/RESTORE) comparé aux patients non traités



Note : Les courbes obtenues selon la méthode *Locally Estimated Scatterplot Smoothing* (LOESS) montrent l'évolution de l'acuité visuelle de 12 à 60 mois après le début de la perte de vision de tous les yeux (LUMEVOQ® et Sham) issus des études RESCUE / RESCUE / RESTORE, et de tous yeux d'une cohorte comparable de patients non traités par LUMEVOQ®. Les zones colorées représentent l'intervalle de confiance à 95% pour les valeurs de la BCVA. Les valeurs >60 mois ont été fixées à 60 mois. La courbe commence 12 mois après le début de la maladie lorsque 92,7% des yeux des études RESCUE et REVERSE ont reçu un traitement, soit avec LUMEVOQ®, soit avec une injection Sham. La cohorte non traitée était composée de 208 patients ND4-LHON qui ont été suivis dans le registre REALITY et issus de deux études d'histoire naturelle prospectives et huit rétrospectives.⁶

* $p < 0,01$ pour le test de Kruskal-Wallis et les mesures répétées sur le patient.

Les résultats de sécurité 5 ans après l'injection sont cohérents avec les informations précédemment rapportées, qui concluaient que LUMEVOQ® est bien toléré : aucun événement indésirable grave n'a été enregistré parmi les yeux traités par LUMEVOQ®, et aucune sortie de l'étude n'est survenue en raison d'événements oculaires. Il n'y a pas eu d'événements indésirables graves systémiques ou de sorties liés au traitement ou à la procédure de l'étude.

L'examen de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne de LUMEVOQ® est en cours, et la décision du CHMP est attendue au troisième trimestre 2023 suite à une prolongation accordée par l'EMA pour les réponses de GenSight aux questions à 120 jours (D120). Le lancement commercial est prévu dans le prolongement de l'approbation d'ici la fin de l'année 2023.

Références and notes:

1. Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Carelli V, et al.,. Intravitreal Gene Therapy vs. Natural History in Patients With Leber Hereditary Optic Neuropathy Carrying the m.11778G>A ND4 Mutation: Systematic Review and Indirect Comparison. *Front. Neurol.* (2021) 12:662838. doi: 10.3389/fneur.2021.662838.
2. Biousse, V, Newman, N, Yu-Wai-Man P, et al. Long-Term Follow-Up After Unilateral Intravitreal Gene Therapy for Leber Hereditary Optic Neuropathy: The RESTORE Study, *J Neuroophthalmol.* (2021) 41: 309-315. doi: 10.1097/WNO.0000000000001367.
3. Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Carelli V, et al. Efficacy and safety of intravitreal gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy treated within 6 months of disease onset. *Ophthalmology* (2021) 128:649–60. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.12.012.
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:eaa7423. doi: 10.1126/scitranslmed.aaz7423.
5. Clinically Relevant Recovery (CRR) corresponds to an improvement of at least 0.2 LogMAR (for on-chart eyes) or a movement from off-chart to on-chart (for off-chart eyes).
6. Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Carelli V, et al. Intravitreal gene therapy vs. natural history in patients with Leber hereditary optic neuropathy carrying the m.11778G>A ND4 mutation: systematic review and indirect comparison. *Front Neurol.* 2021;12:662838.

Contacts

GenSight Biologics

Directrice de la communication
Clothilde Caillet
ccaillet@gensight-biologics.com

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. 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 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 RESCUE, REVERSE et RESTORE

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 (AAV2/2ND4) 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.

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* :

REVERSE: NCT02652780

RESCUE: NCT02652767

RESTORE: NCT03406104