

GenSight Biologics annonce la publication des résultats de l'étude clinique pivot REFLECT de LUMEVOQ[®] dans des revues scientifiques à comité de lecture

- Publication des résultats d'efficacité et de sécurité à 1,5 an après traitement dans le journal de neurologie *BRAIN*.
- Publication des caractéristiques de la population ND4-LHON de l'étude avant traitement dans le journal *BMJ*¹ *Open Ophthalmology*.

Paris, France, le 17 novembre 2022, 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 les maladies neurodégénératives de la rétine et du système nerveux central annonce aujourd'hui que le très réputé journal de neurologie *BRAIN* a publié les résultats d'efficacité et de sécurité à 1,5 an après traitement des patients ND4-LHON traités par lenadogene nolparavec (LUMEVOQ[®]) dans le cadre de l'étude clinique pivot REFLECT.

Les résultats de REFLECT, dont [la Topline a été annoncée par la Société le 30 juin 2021](#), montrent une amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle chez les patients ND4-LHON par rapport à la *baseline* dans les yeux traités avec LUMEVOQ[®], avec un effet supplémentaire pour les patients ayant reçu une injection bilatérale par rapport à un traitement unilatéral (Figure 1). Un bon profil de sécurité a été observé et était comparable chez les patients traités unilatéralement et bilatéralement, ce qui démontre l'apport positif des injections bilatérales de LUMEVOQ[®].

« Ces résultats démontrent que LUMEVOQ améliore de manière significative l'acuité visuelle des patients atteints de NOHL, avec vraisemblablement un effet supplémentaire lorsque les patients sont traités bilatéralement », a déclaré **Patrick Yu-Wai-Man**², MD, PhD, professeur d'ophtalmologie et consultant honoraire en neuro-ophtalmologie à l'Université de Cambridge, *Moorfields Eye Hospital*, à l'*UCL Institute of Ophthalmology*, Royaume-Uni, et investigateur principal de REFLECT. « Ils montrent également que cette efficacité est obtenue avec un bon profil de sécurité. Cette thérapie génique représente un réel espoir pour les patients touchés par cette maladie cécitante dévastatrice. »

REFLECT est la troisième étude clinique de phase III évaluant l'efficacité et la sécurité de lenadogene nolparavec chez des patients atteints de ND4-LHON. Il s'agit également du premier essai clinique évaluant l'efficacité d'une injection intravitréenne (IVT) bilatérale de LUMEVOQ[®], alors que dans les trois essais précédents REVEAL¹, REVERSE^{2,3,4} et RESCUE^{3,4,5}, le médicament était exclusivement

¹ British Medical Journal

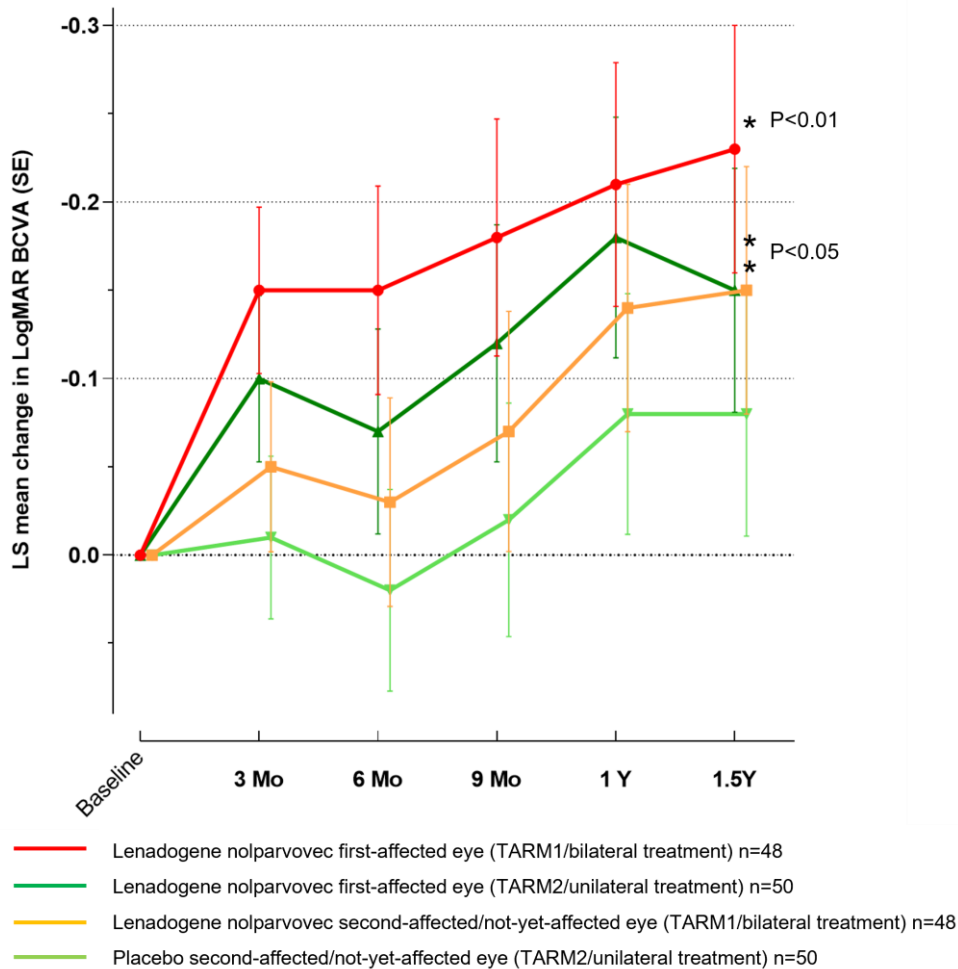
² Patrick Yu-Wai-Man:

- Cambridge Centre for Brain Repair and MRC Mitochondrial Biology Unit, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, UK.
- Cambridge Eye Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospitals, Cambridge, UK.
- Moorfields Eye Hospital, London, UK
- UCL Institute of Ophthalmology, University College London, London, UK

administré sous forme d'IVT unilatérale. Avec l'achèvement de REFLECT, LUMEVOQ® a été administré à 189 patients dans le cadre de quatre essais cliniques.

L'article, intitulé "*Randomised trial of bilateral injection of lenadogene nolparvovec for m.11778G>AMT-ND4 Leber hereditary optic neuropathy*", est disponible en version imprimée et en ligne via ce [lien](#).

Figure 1: Evolution du changement d'acuité visuelle versus baseline pour les premiers et deuxièmes yeux affectés sur une période de 1.5 an après traitement – Estimated by Linear Mixed Model (ITT Population) – n=98



Remarque : la figure ci-dessus montre les résultats d'un modèle mixte linéaire (prenant en compte les deux yeux de chaque patient) utilisant le traitement et la *baseline* comme effets fixes, et l'intercept par patient comme effet aléatoire. Les données présentées sont des moyennes LS.

En outre, *BMJ Open Ophthalmology*, une revue internationale à comité de lecture, a publié une analyse des caractéristiques des patients ND4-LHON avant traitement de l'étude REFLECT. L'article, intitulé "*Study Design and Baseline Characteristics for the REFLECT Gene Therapy Trial of m.11778G>A/ND4-LHON*" est disponible en ligne sur ce [lien](#).

Les analyses de la population de REFLECT avant traitement montrent des caractéristiques démographiques, une fonction visuelle et des mesures anatomiques rétiniennes conformes à l'histoire naturelle de la maladie ND4-LHON⁶.

« Le profil des patients de l'étude REFLECT, considéré conjointement avec ceux des études REVERSE et RESCUE, fournit des informations importantes sur l'histoire naturelle présumée de la ND4-LHON qui devraient contribuer à guider les recherches futures sur les sujets porteurs de la mutation m.11778G>A », a déclaré **Prem Subramanian**, MD, PhD, professeur d'ophtalmologie, de neurologie et de neurochirurgie, Sue Anschutz-Rodgers University of Colorado Eye Center et investigateur principal de l'étude REFLECT.

Références

¹ Vignal-Clermont C, Girmens JF, Audo I, et al. 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;35(2):201-214.

² 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(573):eaaz7423.

³ Moster ML, Sergott RC, Newman NJ, et al. Cross-sectional analysis of baseline visual parameters in subjects recruited into the RESCUE and REVERSE ND4-LHON gene therapy studies. *J Neuroophthalmol*. 2021;41(3):298-308.

⁴ 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.

⁵ 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(5):649-660.

⁶ Newman NJ, Carelli V, Taiel M, Yu-Wai-Man P. Visual outcomes in Leber hereditary optic neuropathy patients with the m.11778G>A (MTND4) mitochondrial DNA mutation. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2020;40(4):547-557.

Contacts

GenSight Biologics

Directrice Communication Corporate
Caillet Clothilde
ccaillet@gensight-biologics.com

Taddeo

Communication et Relations Presse
Julia Friedlander-Most
julia.friedlander@taddeo.fr
+33 (0)6 83 00 97 55

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 intravitréenne 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 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]). LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparvovec), n'a été enregistré dans aucun pays à ce stade ; une demande d'autorisation de mise sur le marché est actuellement en cours d'examen par l'EMA pour le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (LHON).

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 nolparvovec) par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en octobre 2018. LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparvovec), n'a été enregistré dans aucun pays à ce stade ; une demande d'autorisation de mise sur le marché est actuellement en cours d'examen par l'EMA pour le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (LHON).

À propos de REFLECT

REFLECT est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo visant à évaluer l'efficacité et la tolérance des injections bilatérales de LUMVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparvovec) chez des sujets atteints par la NOHL en raison de la mutation NADH déshydrogénase 4 (ND4).

L'essai a inclus 98 sujets ayant commencé à perdre la vision depuis moins d'un an, et est mené dans plusieurs centres en Europe, aux États-Unis et à Taïwan.

Dans le bras actif, LUMVOQ® a été administré en une seule injection intravitréenne dans les deux yeux de chaque sujet. Dans le bras placebo, LUMVOQ® a été administré en une seule injection intravitréenne dans le premier œil affecté, tandis que l'autre œil a reçu une injection placebo.

Le critère d'évaluation principal de l'étude REFLECT est l'acuité visuelle (Best Corrected Visual Acuity ou BCVA) mesurée en LogMAR 1,5 an après le traitement du deuxième œil affecté / non encore affecté. La variation par rapport à la *baseline* dans les deuxièmes yeux affectés / non encore affectés recevant LUMVOQ® et le placebo est le critère principal d'évaluation. Les critères d'efficacité secondaires incluent : BCVA mesurée en LogMAR 2 ans après le traitement du deuxième œil affecté / non encore affecté par rapport au placebo et au premier œil affecté recevant LUMVOQ®, OCT, sensibilité aux contrastes et échelles de qualité de vie. Le premier patient a été traité en mars 2018, et le dernier en juillet 2019.

Identifiants [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) :

REFLECT: NCT03293524