

GenSight Biologics annonce la publication dans la revue scientifique à comité de lecture *Ophthalmology and Therapy* de la comparaison indirecte entre LUMEVOQ® et l'Histoire Naturelle chez les patients atteints de NOHL-ND4

- Confirmation d'une amélioration cliniquement significative et durable de l'acuité visuelle chez 174 patients atteints de Neuropathie Optique Héréditaire de Leber porteurs de la mutation ND4 (NOHL-ND4) et traités avec LUMEVOQ®.
- 90 % des yeux traités avec LUMEVOQ® sont « on-chart » 4 ans après leur perte de vision
- LUMEVOQ® continue de tenir ses promesses en tant que thérapie innovante pour le traitement de la NOHL-ND4.

Paris, France, le 15 décembre 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 la publication d'un article dans la revue scientifique à comité de lecture *Ophthalmology and Therapy* mettant en évidence les résultats d'efficacité actualisés d'une analyse groupée de quatre études de Phase 3 montrant une amélioration de l'acuité visuelle chez les patients NOHL-ND4 traités avec le *lenadogene nolparvovec* (LUMEVOQ®).

L'article, intitulé "*Indirect Comparison of Lenadogene Nolparvovec Gene Therapy Versus Natural History in Patients with Leber Hereditary Optic Neuropathy Carrying the m.11778G>A MT-ND4 Mutation*", intègre les données de la dernière étude de phase 3 REFLECT, ce qui fait passer le nombre de patients traités de 76 à 174 depuis l'analyse groupée publiée précédemment. Un groupe de 208 patients appariés provenant d'études de l'histoire naturelle a été utilisé comme groupe témoin externe.

L'inclusion des données REFLECT permet de comparer les résultats des yeux traités bilatéralement à ceux des patients traités unilatéralement. Après ajustement des covariables, les données sur l'injection intravitréenne (IVT) bilatérale présentées dans l'article ont montré une amélioration de +22,5 lettres ETDRS par rapport à l'histoire naturelle, contre une amélioration de +17,5 lettres ETDRS par rapport à l'histoire naturelle pour l'IVT unilatérale. L'IVT bilatérale a également enregistré un taux de réponse *on-chart* de 79,2 %, contre 67,0 % pour l'IVT unilatérale.

Dans l'ensemble, les patients traités par LUMEVOQ® ont présenté une amélioration cliniquement significative et durable de leur acuité visuelle par rapport aux patients de l'histoire naturelle. L'amélioration moyenne par rapport à l'histoire naturelle est de +15 lettres ETDRS jusqu'à 3,9 ans après le traitement ($p < 0,01$). Quatre ans (48 mois) après la perte de vision, la majorité des yeux traités sont *on-chart*, contre moins de la moitié des yeux de l'histoire naturelle (89,6% contre 48,1%) ($p < 0,01$). Après ajustement avec les covariables d'intérêt (sexe, âge au début de la perte de vision, origine ethnique et durée du suivi), le gain moyen estimé était de - 0,43 logMAR (+ 21,5 lettres ETDRS équivalentes) par rapport à l'histoire naturelle lors de la dernière observation ($p < 0,0001$). Ainsi, l'effet du traitement est resté hautement cliniquement significatif après contrôle des facteurs de confusion potentiels (**figure 1**).

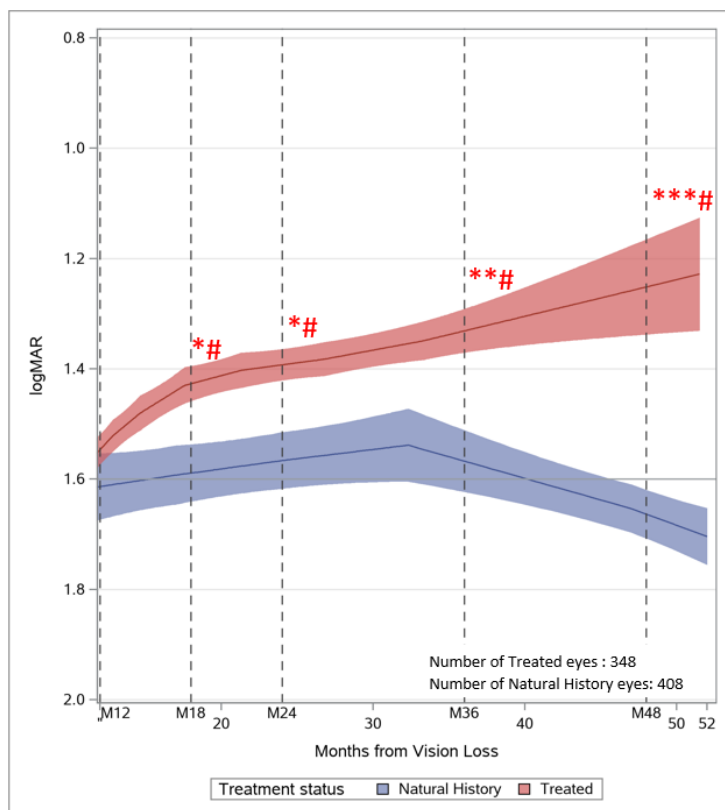
L'évolution des yeux de l'histoire naturelle a montré une absence de récupération pendant toute la période de suivi, avec un plateau jusqu'à 36 mois suivi d'un lent déclin. En revanche, les yeux traités avec LUMEVOQ® ont montré une amélioration progressive, continue et durable entre 12 et 52 mois après la perte de vision.

"Les résultats publiés dans cette revue scientifique à comité de lecture apportent de nouvelles preuves du potentiel de LUMEVOQ en tant que traitement efficace pour la NOHL. Les résultats indiquent que le traitement par LUMEVOQ offre de meilleures chances de récupération de la vision que l'histoire naturelle publiée de cette maladie, ce qui donne de l'espoir aux personnes touchées par cette maladie débilitante et cécitante", a déclaré **Valerio Carelli**, MD, PhD, Professeur de Génétique Médicale, Directeur du Programme de Neurogénétique, Département des Sciences Biomédicales et Neuro-Motrices, Faculté de médecine de l'Université de Bologne et auteur principal de l'article.

Les données proviennent du regroupement de quatre études de phase 3, REVERSE, RESCUE et leurs études d'extension à long terme RESTORE, ainsi que de l'essai REFLECT. Dans les trois premiers essais, LUMEVOQ® a été administré exclusivement sous forme d'injection intravitréenne (IVT) unilatérale, tandis que dans l'essai REFLECT, il a été évalué sous forme d'IVT unilatérale ou bilatérale.

L'article est disponible en version imprimée et en ligne via ce [lien](#).

Figure 1 : Comparaison indirecte de la thérapie génique Lenadogene Nolparavec par rapport à l'histoire naturelle chez les patients atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber porteurs de la mutation m.11778G>A MT-ND4



Note : Évolution de l'acuité visuelle des yeux traités par rapport aux yeux de l'histoire naturelle. L'évolution de l'acuité visuelle au fil du temps pour les yeux traités (n = 348) et les yeux de l'histoire naturelle (n = 408) a été estimée par régression LOESS (ligne continue) avec IC à 95 % autour de la courbe ajustée (zone ombrée). Les valeurs d'acuité visuelle > 52 mois ont été attribuées au point temporel de 52 mois en utilisant la méthode de l'observation suivante reportée en arrière. Paramètre de lissage : 0,315 pour les yeux traités et 0,408 pour les yeux de l'histoire naturelle. La différence statistiquement significative entre les yeux traités et les yeux de l'histoire naturelle est illustrée par les IC non chevauchants des courbes LOESS. Les différences moyennes au mois 18 [15 ; 21], au mois 24 [21 ; 30], au mois 36 [30 ; 42] et au mois 48 [42 ; 54] ont été estimées par une ANCOVA à modèle mixte avec mesures répétées : *P = 0,03, **P = 0,02 et ***P < 0,01 par rapport à l'histoire naturelle ; et avec le test de Kruskal Wallis : #P < 0,01 par rapport à l'histoire naturelle.

Contacts

GenSight Biologics

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

LifeSci Advisors

Relations avec les Investisseurs
Guillaume van Renterghem
gvanrenterghem@lifesciadvisors.com
+41 (0)76 735 01 31

Taddeo

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

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 nolparvec), 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 États-Unis (*Biologics License Application* [BLA]). LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparvec), 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 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. LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparvec), 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 nolparvec) 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 :
REFLECT: NCT03293524