

GenSight Biologics confirme le maintien de l'efficacité et de la tolérance d'une injection bilatérale de LUMEVOQ® après 3 ans dans l'essai de phase III REFLECT

- Efficacité maintenue trois ans après injection : amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle par rapport au nadir
- Bénéfice continu chez les patients traités bilatéralement avec une amélioration de +17 à +20 lettres ETDRS par rapport au nadir à 3 ans
- 62% des patients traités bilatéralement et qui étaient « off-chart » à la *baseline* repassent « on-chart » à 3 ans
- Bon profil de sécurité confirmé à 3 ans

Paris, France, le 13 mars 2023, 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 rétinienne et les troubles du système nerveux central, annonce aujourd'hui des résultats d'efficacité et de tolérance à 3 ans^a post-injection de LUMEVOQ® (lenadogene nolparvovec) dans l'essai clinique de phase III REFLECT. Les résultats montrent le maintien de l'efficacité et de la tolérance d'une injection intravitréenne bilatérale de la thérapie génique avec une amélioration de l'acuité visuelle statistiquement significative par rapport à la *baseline* dans les deux yeux traités, montrant un bénéfice additionnel d'une injection bilatérale par rapport à une injection unilatérale.

« L'essai REFLECT a fourni une nouvelle série de résultats démontrant le bénéfice durable du lenadogene nolparvovec, tout en reconfirmant son profil de sécurité », a déclaré le **Dr Nancy J. Newman**, professeur d'ophtalmologie et de neurologie à la faculté de médecine de Emory University (Atlanta, Etats-Unis) et investigateur principal international de REFLECT. « De plus, le bénéfice supplémentaire chez les patients traités bilatéralement suggère que l'injection dans les deux yeux pourrait être la meilleure option pour les patients atteints de NOHL et présentant la mutation ND4. »

Ces résultats renforcent ceux observés 2 ans après l'administration du traitement, qui ont été rapportés en décembre 2021¹, et 1,5 an après l'administration du traitement, rapportés en juin 2021.

Conçu dans le cadre d'un *Special Protocol Assessment* (SPA) avec la US FDA, REFLECT est un essai de phase III randomisé, double-masqué, et contrôlé versus placebo, qui inclut 98 sujets présentant une perte de vision due à la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (NOHL) causée par une mutation du gène mitochondrial ND4 ; et dont la durée de perte de vision à l'inclusion dans l'étude était de moins d'un an. La mutation mitochondriale ND4 est associée à la forme clinique la plus grave de NOHL, avec de mauvais pronostics visuels.¹ Tous les sujets ont reçu une injection intravitréenne (IVT) de LUMEVOQ® dans leur premier œil affecté. Le deuxième œil affecté a été randomisé pour une deuxième IVT de LUMEVOQ® ou de placebo, administrée le jour-même ou le lendemain. 48 sujets ont été randomisés dans

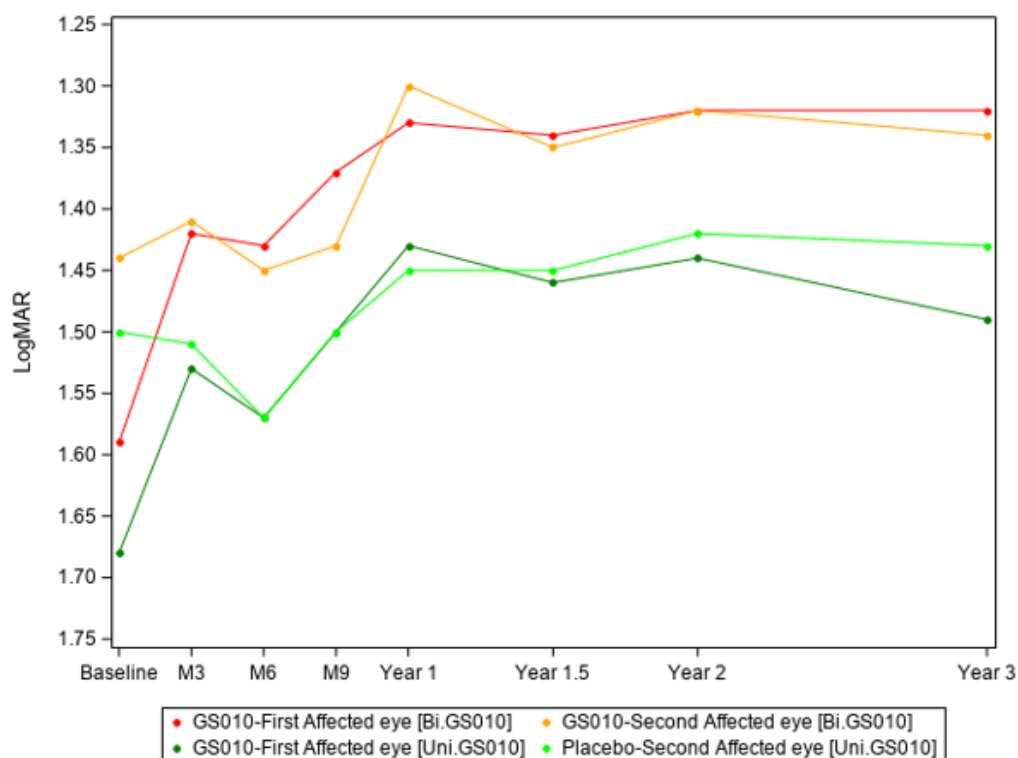
^a Data cut-off: 28 nov 2022

le bras de traitement bilatéral par LUMEVOQ®, et 50 dans le bras de traitement unilatéral par LUMEVOQ® (premier œil affecté traité par LUMEVOQ®, deuxième œil affecté traité par placebo).

Efficacité soutenue et significative à 3 ans

L'évolution de l'acuité visuelle dans le temps montre que l'effet du lenadogène nolpharvec est maintenu jusqu'à 3 ans pour tous les sujets, avec un bénéfice additionnel de l'injection bilatérale par rapport à l'injection unilatérale. Les analyses à 3 ans confirment l'effet dose constaté à 1,5 ans et à 2 ans, avec une différence absolue de l'acuité visuelle moyenne entre les bras de +6,5 lettres ETDRS en faveur des sujets traités bilatéralement à 3 ans.

Graphique 1 : Variation de l'acuité visuelle (BCVA) au fil du temps



	Baseline	M3	M6	M9	Y1	Y1.5	Y2	Y3
Nombre de patients	98	96	96	92	85	98	98	98
Avec valeurs LogMAR non imputées	0	2	2	6	13	0	0	0
Avec valeurs LogMAR imputées	0	0	0	0	0	25*	20#	28#

Data cut-off : 28 nov 2022

*Imputation LOCF de la première BCVA disponible après la V12 théorique (après 518 jours) : décisions cliniques prises par le comité d'examen des données en aveugle avant le gel de la base de données et l'analyse du critère d'évaluation principal ; aligné avec PAS.

#Imputation LOCF uniquement : aligné avec PAS

Note : les données imputées/non imputées s'appliquent aux deux yeux par patient.

Tableau 1 : Variation de l'acuité visuelle (BCVA) par rapport au nadir, 3 ans après injection

	Année 3	
	1 ^{er} œil affecté	2 ^{ème} œil affecté
Sujets ayant reçu une injection bilatérale de LUMEVOQ®	LUMEVOQ®	LUMEVOQ®
	-0.40 LogMAR +20 lettres ETDRS <i>p<0,0001</i>	-0.33 LogMAR +17 lettres ETDRS <i>p<0,0001</i>
Sujets injectés unilatéralement avec LUMEVOQ®	LUMEVOQ®	PLACEBO
	-0.36 LogMAR +18 lettres ETDRS <i>p<0,0001</i>	-0.28 LogMAR +14 lettres ETDRS <i>p<0,0001</i>

Data cut-off : 28 nov. 2022. Sujets traités bilatéralement : 1^{er} œil atteint : n=48 ; 2^{ème} œil atteint : n=48 ; sujets traités unilatéralement : 1^{er} œil atteint : n=50 ; 2^{ème} œil atteint : n=50.

La comparaison avec le nadir (c.à.d. : la moins bonne acuité visuelle enregistrée entre la *baseline* et la troisième année) démontre clairement l'efficacité du lenadogene nolparvovec, même pour les yeux sous placebo qui se sont améliorés grâce à un effet controlatéral du traitement (également documenté dans les yeux traités par injection simulée (*sham injection*) dans les essais REVERSE² et RESCUE³).

Les analyses des répondeurs soulignent les avantages du traitement pour les patients qui auraient autrement subi une perte de vision importante avec une très faible probabilité de récupération spontanée (récupération partielle chez 11 % des patients décrits dans la littérature).¹ Trois ans après une injection bilatérale, 73% des patients ont présenté une amélioration cliniquement significative d'au moins -0,3 LogMAR (+15 lettres ETDRS) par rapport à leur nadir observé et, parmi les patients qui n'étaient pas capables de lire des lettres sur le tableau au départ (valeurs *off-chart* pour les deux yeux), 62% sont maintenant capables de lire des lettres.

Un profil de tolérance favorable

Le profil de tolérance favorable du lenadogene nolparvovec continue de se confirmer, avec un profil de tolérance du traitement comparable chez les sujets traités bilatéralement et unilatéralement. Il n'y a pas eu d'interruption de l'étude liée à un événement indésirable systémique ou oculaire, et aucun événement indésirable oculaire grave n'a été rapporté. Le principal événement indésirable oculaire était l'inflammation intraoculaire, la plupart du temps d'intensité légère et répondant au traitement conventionnel.

Les patients de REFLECT seront suivis jusqu'à 5 ans après injection afin de contrôler l'efficacité et la tolérance du lenadogene nolparvovec au fil du temps.

« Nous sommes très heureux de constater que les résultats de l'étude REFLECT après trois ans de suivi confirment l'efficacité durable et significative du lenadogene nolparvovec, en particulier chez les patients traités bilatéralement », a déclaré **Bernard Gilly**, Directeur Général et Co-fondateur de GenSight

Biologics. « *L'ensemble des preuves cliniques démontre de façon convaincante que cette thérapie génique représente un réel espoir pour les patients atteints de cette maladie cécitante dévastatrice. Ces dernières données apporteront un soutien supplémentaire important à l'examen en cours de notre dossier par l'EMA.* »

Références:

1. Newman NJ, Carelli V, Taiel M, Yu-Wai-Man P. Visual outcomes in Leber hereditary optic neuropathy subjects with the m.11778G>A (MTND4) mitochondrial dna mutation. *J Neuroophthalmol.* (2020) 40:547–57. doi: 10.1097/WNO.0000000000001045.
2. Yu-Wai-Man P, Newman NJ, Carelli V, Moster ML, Biousse V, Sadun AA, et al. Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy. *Sci Transl Med.* (2020) 12:eaaz7423. doi: 10.1126/scitranslmed.aaz7423
3. Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Carelli V, Moster ML, Biousse V, Vignal-Clermont C, 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.

Contacts

GenSight Biologics

Directrice de la communication
Clothilde Caillet
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 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 Etats-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