

GenSight Biologics annonce la publication d'un article sur les facteurs prédictifs du résultat visuel final chez les patients traités par la thérapie génique LUMEVOQ®

- Une meilleure acuité visuelle initiale et des paramètres de tomographie par cohérence optique (OCT) de base plus épais prédisent un meilleur résultat visuel final ;
- Les patients traités pendant la phase dynamique obtiennent de meilleurs résultats visuels finaux que ceux traités durant la phase subaiguë, remettant ainsi en question les idées reçues sur le moment optimal du traitement par thérapie génique.

Paris, France, jeudi, le 17 juillet 2025, 15h00 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 pathologies du système nerveux central, annonce aujourd'hui la publication d'une analyse exploratoire visant à identifier les facteurs prédictifs de la meilleure acuité visuelle finale (acuité visuelle corrigée optimale, ou BCVA) chez des patients atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) causée par une mutation du gène mitochondrial *mt-ND4*, tous traités avec LUMEVOQ®, le candidat-médicament de thérapie génique de la société destiné au traitement de la NOHL-ND4.

L'article, publié dans le numéro de juillet 2025 de la revue *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, journal de l'**ARVO** (*Association for Research in Vision and Ophthalmology*), conclut que « une meilleure BCVA initiale, ainsi qu'une épaisseur plus importante de la couche des cellules ganglionnaires maculaires (GCL) et de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL), sont des prédicteurs clés de l'amélioration de la BCVA un an et demi après traitement » chez les patients ayant reçu LUMEVOQ® au moins six mois après le début des symptômes.

« Il s'agit de la première étude utilisant la tomographie par cohérence optique en domaine spectral (SD-OCT) et d'autres critères cliniques pour identifier les facteurs prédictifs de l'évolution de la BCVA un an et demi après traitement », souligne le **Dr Robert C. Sergott, MD**, auteur principal, services d'ophtalmologie et de neurologie au Wills Eye Hospital et à la Thomas Jefferson University, et directeur du William H. Annesley, Jr., EyeBrain Center.¹ « Les preuves structurelles et fonctionnelles concordent pour montrer que l'injection directe de lenadogene nolparvovec peut être plus efficace que l'effet thérapeutique contralatéral, ce qui plaide en faveur d'un traitement bilatéral des patients atteints de NOHL lorsque cela est possible. »

¹ Le centre William H. Annesley, Jr. EyeBrain a gradé et interprété les images rétiniennes en tomographie par cohérence optique (OCT) pour les études RESCUE, REVERSE, RESTORE et REFLECT.

L'analyse des paramètres OCT a également confirmé que les résultats visuels sont meilleurs chez les patients recevant LUMEVOQ® plus de six mois après le début de la maladie. Autrement dit, les patients traités pendant la phase dynamique de la NOHL présentent de meilleurs résultats visuels que ceux traités lors de la phase subaiguë.

Les auteurs formulent l'hypothèse selon laquelle le pseudo-œdème de la couche des fibres nerveuses rétiniennes (RNFL), observé durant la phase subaiguë, pourrait entraver la diffusion du vecteur viral vers les cellules ganglionnaires de la rétine (RGCs). Au cours de la phase dynamique, les couches rétiniennes, stabilisées, demeurent suffisamment préservées pour optimiser l'efficacité de la transfection des RGCs, et donc les effets de la thérapie génique.

L'article complet est disponible sur [ce lien](#).

Contact

GenSight Biologics

Directeur Administratif et Financier

Jan Eryk Umiastowski

jeumiastowski@GENSIGHT-BIOLOGICS.com

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.

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.

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.

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 (rAAV2/2ND4) 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 après 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 de l'étude RESTORE était d'évaluer la sécurité à long terme d'une injection intravitréenne de LUMEVOQ® jusqu'à 5 ans après le traitement. L'objectif secondaire était 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. 61 sujets ont été finalement recrutés.

ClinicalTrials.gov Identifiers:

REVERSE: NCT02652780; RESCUE: NCT02652767; RESTORE: NCT03406104

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 LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparavec) chez des sujets atteints par la NOHL en raison de la mutation NADH déshydrogénase 4 (*ND4*). Dans le bras actif, LUMEVOQ® a été administré en une seule injection intravitréenne dans les deux yeux de chaque sujet. Dans le bras placebo, LUMEVOQ® 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 deuxième yeux affectés / non encore affectés recevant LUMEVOQ® et le placebo est le critère principal d'évaluation. Les critères d'efficacité secondaires incluent : variation par rapport à la ligne de base du BCVA mesurée en LogMAR 2, 3, 4 et 5 ans après le traitement du deuxième œil affecté / non encore affecté par rapport au placebo et au premier œil affecté recevant LUMEVOQ®, variation par rapport à la baseline de l'OCT, sensibilité aux contrastes et échelles de qualité de vie.

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/UK (1 en France, Espagne, Italie et Angleterre), aux États-Unis (6 centres) et à Taïwan (1 centre). L'essai prévoyait de recruter 90 sujets souffrant d'une perte de vision d'une durée maximale d'un an ; 98 sujets ont été sélectionnés et traités. Le premier patient a été traité en mars 2018, et le dernier en juillet 2019. Le suivi à long-terme du dernier patient a pris fin le 23 juillet 2024.

Identifiants ClinicalTrials.gov :

REFLECT : NCT03293524