

GenSight Biologics annonce la publication des résultats de l'essai clinique de Phase I/IIa REVEAL de LUMEVOQ® dans la revue *BioDrugs*

- Première démonstration du profil de sécurité favorable de LUMEVOQ® chez l'Homme, confirmée dans les essais suivants
- Dose des études de Phase III sélectionnée en fonction du meilleur rapport bénéfice/risque démontré parmi quatre cohortes
- Sécurité et tolérance favorables confirmées sur une période de suivi de 5 ans

Paris, France, le 15 février 2021, 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 le traitement des maladies neurodégénératives de la rétine et du système nerveux central, annonce aujourd'hui que la revue *BioDrugs* a publié les résultats de REVEAL, l'essai clinique de phase I/IIa qui a évalué la tolérance de la thérapie génique LUMEVOQ® chez des sujets atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) associée à la mutation du gène mitochondrial *ND4*, et a déterminé la dose utilisée par la suite dans les études de phase III RESCUE et REVERSE.

L'article*, publié dans le numéro de février 2021 de *BioDrugs* sous le titre « *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* » [Sécurité de la thérapie génique intravitréenne pour le traitement des sujets atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber due à des mutations dans le gène mitochondrial *ND4* - L'étude REVEAL], discute des résultats qui ont les premiers démontré le profil de tolérance favorable de LUMEVOQ® tout en montrant des signes d'efficacité qui ont ensuite été étudiés plus en détail dans les essais de Phase III.

« L'étude REVEAL a démontré que le traitement par le lenadogene nolparvovec (rAAV2/2-ND4 ou LUMEVOQ®) est bien toléré à court et à long terme par les patients NOHL porteurs de la mutation ND4 » a commenté le **Dr Catherine Vignal**, Investigateur Principal de REVEAL au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts et Chef de Service de Neuro-Ophtalmologie et des Urgences à la Fondation Rothschild à Paris. « Premier essai clinique de la thérapie génique LUMEVOQ®, REVEAL a donné des résultats encourageants et a ouvert la voie à l'évaluation de l'efficacité dans les essais de Phase III RESCUE et REVERSE ».

« Cette étude confirme la bonne tolérance de la thérapie génique à long terme, et démontre en outre que les résultats initialement observés se sont maintenus pendant au minimum cinq ans » déclare le **Pr José-Alain Sahel**, co-fondateur de GenSight et de l'Institut de la Vision (Sorbonne-Université/Inserm/CNRS) où la technologie de ciblage mitochondrial de LUMEVOQ® a été développée. Le Pr Sahel est également le directeur de l'Institut Hospitalo-Universitaire FOrReSIGHT, et professeur émérite et président du département d'ophtalmologie à l'école de médecine de l'université de Pittsburgh et à l'UPMC (University of Pittsburgh Medical Center) aux Etats-Unis.

Les données et analyses de l'étude REVEAL faisaient partie intégrante du dossier soumis par GenSight Biologics en septembre 2020 à l'Agence Européenne des Médicaments lorsqu'elle a déposé une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour LUMEVOQ® comme traitement pour les patients présentant une perte de vision due à une mutation confirmée dans le gène mitochondrial *ND4*. La décision de l'agence est attendue au quatrième trimestre 2021.

GenSight Biologics prévoit de publier les premiers résultats de son troisième essai de Phase III REFLECT au second trimestre 2021. L'essai évaluera l'efficacité et la tolérance d'injections bilatérales de LUMEVOQ® chez des sujets atteints de NOHL causée par un gène *ND4* muté. REFLECT a été conçu dans le cadre d'un accord d'évaluation spécial (*Special Protocol Assessment*) avec la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis.

Protocole de l'étude REVEAL et principaux résultats

REVEAL était une étude ouverte, monocentrique, à doses croissantes, lancée en 2014, et qui évaluait la sécurité et la tolérance du lenadogene nolparvovec chez 15 sujets atteints de NOHL *ND4*, qui ont été suivis jusqu'à 5 ans après une seule injection intravitréenne dans l'œil le plus affecté. Aucune limite n'a été fixée quant au temps écoulé depuis le début de la perte de vision. Les sujets ont été recrutés séquentiellement dans 4 cohortes de 3 sujets chacune, chaque cohorte recevant des doses croissantes de la thérapie génique.^a L'augmentation de la dose n'a eu lieu qu'après une évaluation de la sécurité par un comité indépendant de surveillance (Data Safety Monitoring Board ou DSMB). Une dernière cohorte d'extension a reçu la dose que le DSMB a déterminé comme ayant le meilleur rapport bénéfice/risque parmi celles administrées aux quatre cohortes précédentes.

Le traitement par LUMEVOQ® a été bien toléré pendant la période de suivi de 5 ans. Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme lié au traitement ; aucun événement indésirable inattendu ne s'est produit ; et aucun événement indésirable de grade 3 ou 4 selon les critères de terminologie commune (CTCE) n'a été signalé. L'inflammation de la chambre antérieure et du vitré a été contrôlée principalement avec des corticoïdes locaux. Ce profil de tolérance a été confirmé par la suite dans les essais de Phase III RESCUE et REVERSE.^b

La survenue d'inflammation oculaire a été analysée par le DSMB pour recommander 9×10^{10} génomes viraux [vg]/œil comme dose optimale à utiliser dans les études de Phase III. Malgré un traitement après un temps considérable par rapport au début de la maladie (4,6 ans en moyenne après la perte de vision), les six sujets ayant reçu cette dose ont obtenu une amélioration moyenne de l'acuité visuelle par rapport à la baseline de -0,68 LogMAR pour les yeux traités et de -0,64 LogMAR pour les yeux non traités, avec un valeur finale moyenne (\pm ET) de +1,77 (\pm 0,52) LogMAR et +1,78 (\pm 0,34) LogMAR, respectivement. Bien que significative, cette amélioration est moins impressionnante que celle observée dans les essais de Phase III RESCUE et REVERSE, car les sujets des essais ultérieurs ont été traités à des stades plus précoces de leur maladie.

L'article est disponible sur <https://rdcu.be/ce7s4>.

*À propos de l'article:

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

Auteurs :

Catherine Vignal-Clermont^{1,2}, Jean-François Girmens^{2,3}, Isabelle Audo^{2,3,4}, Saddek Mohand Said^{2,3,4}, Marie-Hélène Errera^{2,3,7}, Lise Plaine^{2,3}, Denis O'Shaughnessy⁵, Magali Taiel⁵, José-Alain Sahel^{3,4,6,7}

Affiliations :

- ¹ Département de Neuro-Ophthalmologie et des Urgences, Fondation Rothschild, Paris, France
- ² Centre Hospitalier National d'Ophthalmologie des Quinze Vingts, Paris, France
- ³ CHNO des Quinze-Vingts, Institut Hospitalo-Universitaire FOrReSIGHT, INSERM-DGOS CIC 1423, Paris, France
- ⁴ Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Institut de la Vision, 75012 Paris, France
- ⁵ GenSight Biologics, Paris, France
- ⁶ Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, 25-29 rue Manin, 75019 Paris
- ⁷ Department of Ophthalmology, The University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, USA

Notes :

- ^a Les quatre doses testées étaient 9x10⁹ vg/oeil [Cohorte 1], 3x10¹⁰ vg/oeil [Cohorte 2], 9x10¹⁰ vg/oeil [Cohorte 3] et 1.8x10¹¹ vg/oeil [Cohorte 4].
- ^b Voir 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; In Press, 12 January 2021, and 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: eaaz7423. 9 December 2020.

Contacts

GenSight Biologics

Directeur Administratif et Financier
Thomas Gidoïn
tgidoïn@gensight-biologics.com
+33 (0)1 76 21 72 20

NewCap

Relations avec les Medias
Annie-Florence Loyer
afloyer@newcap.fr
+33 (0)6 88 20 35 59

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 nolparvovec), 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 ; 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*, 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® 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 et REVERSE

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 intravitreuse 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 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.

Identifiants *ClinicalTrials.gov* :

REVERSE : NCT02652780

RESCUE : NCT02652767