

## GenSight Biologics annonce la publication des résultats de l'étude d'Histoire Naturelle de la NOHL REALITY dans la revue *Eye*

- Confirmation que les patients atteints de NOHL *ND4* non traités ont les pires pronostics visuels
- L'histoire naturelle de la maladie NOHL *ND4* est caractérisée par une détérioration sévère et permanente de l'acuité visuelle

**Paris, France, le 3 mai 2021, 7h30 CEST** – 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 *Eye*, le journal officiel du *Royal College of Ophthalmologists* (Royaume-Uni), a publié les résultats complets de REALITY, l'étude de registre de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL). L'article\*, publié dans le numéro du 28 avril 2021 de *Eye* sous le titre « *Natural History of Patients with Leber Hereditary Optic Neuropathy – Results from the REALITY study* » [Histoire Naturelle de la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber – Résultats de l'étude REALITY], est une étude rétrospective de 44 patients atteints de NOHL, dont les données ont été recueillies à partir d'une période allant du stade pré-symptomatique de la maladie à plus d'un an après le début de la perte de vision (stade chronique).

Les investigateurs ont analysé les résultats visuels de l'histoire naturelle des patients atteints de Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (NOHL) qui portaient l'une des trois mutations primaires de l'ADN mitochondrial (ADNmt) qui causent environ 90% de tous les cas. L'une des principales conclusions est que les pires pronostics ont été rapportés chez les patients atteints de NOHL causée par la mutation m.11778G> A du gène *ND4*, âgés d'au moins 15 ans au début de la maladie. La modélisation statistique de l'évolution de l'acuité visuelle (BCVA) au fil du temps n'a révélé aucune tendance à la récupération spontanée, décrivant plutôt une détérioration sévère et permanente de l'acuité visuelle.

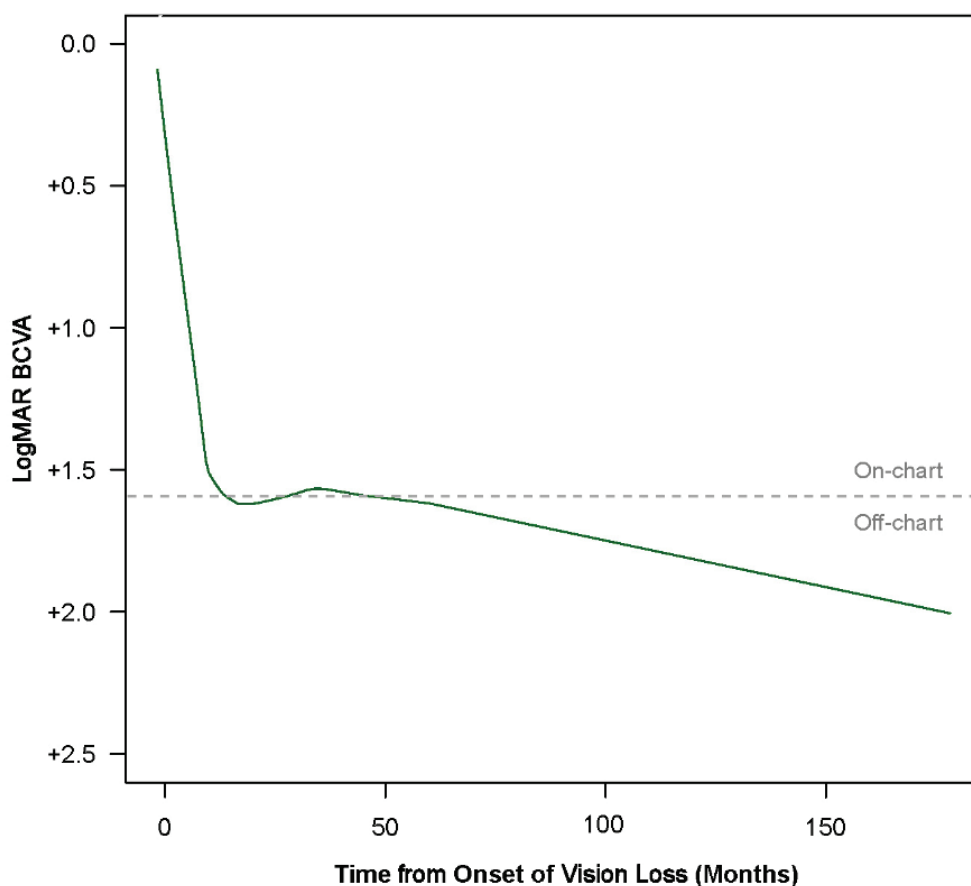
« *L'étude REALITY confirme l'effet dévastateur de la mutation m.11778G> A sur la vision et le mauvais pronostic visuel, d'autant plus chez les patients âgés de 15 ans ou plus au moment de l'apparition de la maladie* » a commenté l'auteur principal, le **Dr Patrick Yu-Wai-Man**, investigateur principal de REALITY, maître de conférences et consultant honoraire en ophtalmologie à l'Université de Cambridge, au *Moorfields Eye Hospital* et à l'*UCL Institute of Ophthalmology*, Londres, Royaume-Uni.

### REALITY et l'Histoire Naturelle de la NOHL

REALITY était un registre rétrospectif observationnel international de patients atteints de NOHL, naïfs de thérapie génique, mené dans 11 centres en France, en Italie, en Espagne, au Royaume-Uni et aux États-Unis. Sur les 44 patients inclus, un sous-groupe de 23 portait la mutation m.11778G> A du gène *ND4* et était âgé d'au moins 15 ans au début de la perte de vision. La répartition selon l'âge et le sexe dans ce sous-groupe de patients correspondait à celle des sujets traités par LUMEVOQ® dans les essais cliniques RESCUE et REVERSE.

Lors de la dernière observation disponible (en moyenne 3 ans après l'apparition des symptômes), ces patients avaient une acuité visuelle moyenne de 1,55 LogMAR, équivalente à une fraction de Snellen de 20/700. L'analyse de régression par lissage de nuage de points pondéré localement (LOWESS) a été utilisée pour modéliser l'évolution de l'acuité visuelle chez les patients atteints de NOHL *ND4* âgés d'au moins 15 ans. La courbe ajustée a montré une perte initiale marquée de la vision pendant la phase aiguë de la maladie, suivie d'une détérioration continue de l'acuité visuelle au cours des 3 ans de suivi, sans tendance à la récupération visuelle spontanée. Notamment, la moitié des yeux de ces patients avaient une acuité visuelle *off-chart* lors de la dernière observation disponible.

**Figure 1. Evolution de l'acuité visuelle chez les patients atteints de NOHL *ND4* âgés d'au moins 15 ans au début de la perte de vision**



LogMAR: logarithme de l'angle minimal de résolution

La courbe illustre l'analyse de régression par lissage de nuage de points pondéré localement (LOWESS) de 213 mesures individuelles de l'acuité visuelle chez 23 patients NOHL avec la mutation *ND4* et âgés d'au moins 15 ans au début de la maladie.

Ces résultats chez les patients atteints de NOHL porteurs de la mutation m.11778G> A sont cohérents avec une méta-analyse récente de la littérature, qui a rapporté une perte visuelle sévère avec une récupération spontanée rare ou faible dans cette population.<sup>a</sup>

Le schéma d'une forte détérioration de l'acuité visuelle suivie d'une période prolongée de faible acuité contraste fortement avec les améliorations observées dans les essais RESCUE et REVERSE.

L'article est disponible sur <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01535-9>.

**\*À propos de l'article:**

**Natural History of Patients with Leber Hereditary Optic Neuropathy – Results from the REALITY Study**

**Auteurs :**

Patrick Yu-Wai-Man,<sup>1,2,3,4</sup> Nancy J Newman,<sup>5</sup> Valerio Carelli,<sup>6,7</sup> Chiara La Morgia,<sup>6,7</sup> Valérie Blousse,<sup>5</sup> Francesco M Bandello,<sup>8,9</sup> Catherine Vignal Clermont,<sup>10,11</sup> Lorena Castillo Campillo,<sup>12</sup> Stephanie Leruez,<sup>13</sup> Mark L Moster,<sup>14</sup> Dean M Cestari,<sup>15</sup> Rod Foroozan,<sup>16</sup> Alfredo Sadun,<sup>17</sup> Rustum Karanjia,<sup>17,18</sup> Neringa Jurkute,<sup>3,4</sup> Laure Blouin,<sup>19</sup> Magali Taiel,<sup>19</sup> José-Alain Sahel,<sup>20,21,22,23</sup> pour le groupe d'étude REALITY NOHL.

**Affiliations :**

<sup>1</sup>Cambridge Centre for Brain Repair and MRC Mitochondrial Biology Unit, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, UK.

<sup>2</sup>Cambridge Eye Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospitals, Cambridge, UK.

<sup>3</sup>Moorfields Eye Hospital, London, UK.

<sup>4</sup>UCL Institute of Ophthalmology, University College London, London, UK.

<sup>5</sup>Departments of Ophthalmology, Neurology and Neurological Surgery, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia USA.

<sup>6</sup>IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Clinica Neurologica, Bologna, Italy

<sup>7</sup>Unit of Neurology, Department of Biomedical and Neuromotor Sciences (DIBINEM), University of Bologna, Bologna, Italy

<sup>8</sup>Department of Ophthalmology Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy

<sup>9</sup>IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

<sup>10</sup>Département de Neuro-Ophtalmologie et Urgences, Hôpital Fondation Adolph de Rothschild, Paris, France

<sup>11</sup>Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze Vingts, Paris, France

<sup>12</sup>Institut Catala de Retina, Barcelona, Spain.

<sup>13</sup>CHU Angers - Hôpital Hôtel Dieu, Angers, France.

<sup>14</sup>Departments of Neurology and Ophthalmology, Wills Eye Hospital and Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA

<sup>15</sup>Massachusetts Eye and Ear Infirmary, Boston, MA, USA.

<sup>16</sup>Alkek Eye Center, Houston, TX, USA.

<sup>17</sup>Doheny Eye Center UCLA, Department of Ophthalmology David Geffen School of Medicine at UCLA, Doheny Eye Institute, Los Angeles, CA, USA

<sup>18</sup>Department of Ophthalmology, University of Ottawa Eye, Ottawa ON Canada

<sup>19</sup>GenSight Biologics, Paris, France

<sup>20</sup>Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Institut de la Vision, 75012 Paris, France

<sup>21</sup>Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, 25-29 rue Manin, 75019 Paris

<sup>22</sup>Department of Ophthalmology, The University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA

<sup>23</sup>CHNO des Quinze-Vingts, Institut Hospitalo-Universitaire FOReSIGHT, INSERM-DGOS CIC 1423, Paris, France

**Notes :**

<sup>a</sup> 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. *Journal of Neuro-ophthalmology*. 2020 Dec;40(4):547-557.

**Contacts**

**GenSight Biologics**

Directeur Administratif et Financier

Thomas Gidoïn

[tgidoïn@gensight-biologics.com](mailto:tgidoïn@gensight-biologics.com)

+33 (0)1 76 21 72 20

**NewCap**

Relations avec les Medias

Annie-Florence Loyer

[afloyer@newcap.fr](mailto:afloyer@newcap.fr)

+33 (0)6 88 20 35 59

**LifeSci Advisors**

Relations avec les Investisseurs

Guillaume van Renterghem

[gvanrenterghem@lifesciadvisors.com](mailto:gvanrenterghem@lifesciadvisors.com)

+41 (0)76 735 01 31

**Orpheon Finance**

Investisseurs Particuliers

James Palmer

[j.palmer@orpheonfinance.com](mailto: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 nolparvec), 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<sup>er</sup> œil, puis le 2<sup>nd</sup> 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 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 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

### À propos de REALITY

REALITY est une étude observationnelle rétrospective et transversale internationale de sujets atteints de NOHL, basée sur les dossiers médicaux et l'administration d'enquêtes sur la qualité de vie liée à la santé (HRQoL), ainsi que les coûts directs et indirects associés à la maladie.

L'étude vise à recruter au moins 50 sujets (adultes et pédiatriques) principalement dans les pays suivants : Espagne, Italie, France, Royaume-Uni et États-Unis.

Les principaux objectifs de l'étude REALITY sont les suivants : décrire l'évolution des changements fonctionnels et structurels visuels, ainsi que d'autres symptômes associés chez les patients atteints de NOHL ; comprendre l'impact de la perte de vision liée à la NOHL sur la HRQoL ; et comprendre les impacts économiques pour les patients et leurs familles découlant des coûts directs et indirects associés à la maladie. L'objectif secondaire est de décrire la relation entre les facteurs génétiques, de style de vie et / ou environnementaux et l'expression du phénotype NOHL.

Le premier sujet a été recruté le 3 janvier 2018, et le recrutement a pris fin au début du second trimestre 2020.

*Identifiants ClinicalTrials.gov :*

REALITY LHON Registry: NCT03295071