

## GenSight Biologics confirme le maintien de l'efficacité et de la tolérance d'une injection bilatérale de LUMEVOQ® après 2 ans dans l'essai de phase III REFLECT

- Efficacité maintenue deux ans après injection : amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle par rapport à la *baseline* et au nadir dans les yeux traités par LUMEVOQ®
- 73% des patients traités bilatéralement ont gagné au moins 15 lettres ETDRS par rapport à leur nadir
- Meilleure efficacité chez les sujets traités bilatéralement, associée à un profil de tolérance favorable

**Paris, France, le 14 décembre 2021, 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 rétiniennes et les troubles du système nerveux central, annonce aujourd'hui des résultats d'efficacité et de tolérance à 2 ans post-injection de LUMEVOQ® 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, et notamment une meilleure efficacité par rapport à une injection unilatérale.

Ces analyses confirment les résultats à 18 mois après administration du traitement, rapportés en [juin 2021](#).

« La démonstration par l'étude REFLECT d'une amélioration soutenue, significative, et sûre de l'acuité visuelle chez les patients atteints de NOHL traités bilatéralement avec LUMEVOQ® donne un élan supplémentaire à notre volonté d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché », a déclaré **Bernard Gilly**, Directeur Général et Co-fondateur de GenSight Biologics. « Les patients atteints de NOHL et qui perdent la vue méritent d'avoir accès à un traitement comme LUMEVOQ®. »

Conçu dans le cadre d'un *Special Protocol Assessment* (SPA) avec la FDA, REFLECT est un essai de phase III randomisé, double-masqué, et contrôlé par une injection de 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.<sup>1</sup> 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 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).

### **Amélioration significative de l'acuité visuelle par rapport à la *baseline*, avec de meilleurs résultats chez les patients injectés bilatéralement**

Deux ans après injection, l'acuité visuelle (*best-corrected visual acuity*, BCVA) moyenne dans les yeux traités par LUMEVOQ® était statistiquement et significativement meilleure qu'à *baseline*, tandis que l'amélioration par rapport à la *baseline* n'était pas statistiquement significative dans les yeux traités par

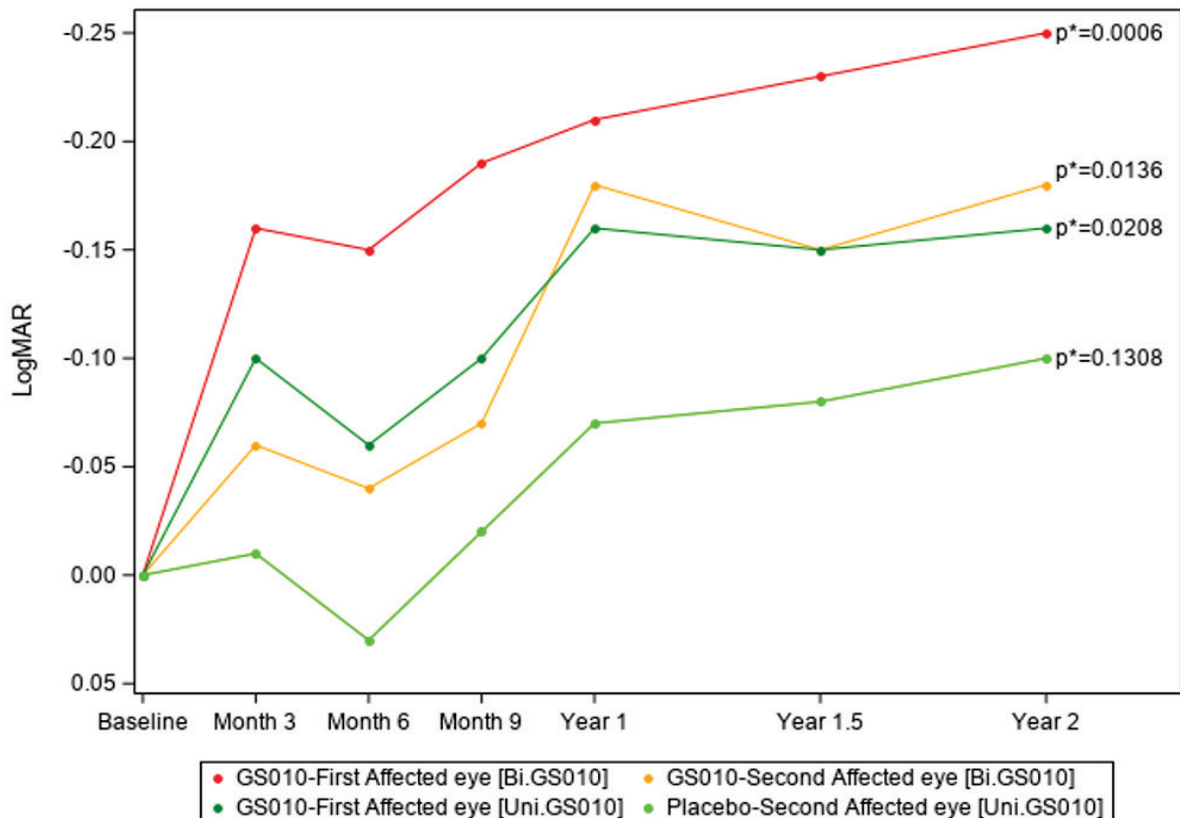
placebo. Les résultats indiquent un effet du traitement maintenu dans le temps, et une amélioration plus importante chez les patients traités bilatéralement.

**Tableau 1 : Variation de l'acuité visuelle (BCVA) par rapport à la *baseline*, 2 ans après injection**

	1 <sup>er</sup> œil affecté	2 <sup>ème</sup> œil affecté
Sujets ayant reçu une injection bilatérale de LUMEVOQ®	LUMEVOQ®	LUMEVOQ®
	-0,25 LogMAR <b>+13 lettres ETRS</b>	-0,18 LogMAR <b>+9 lettres ETRS</b>
	<i>p=0,0006</i>	<i>p=0,01</i>
Sujets injectés unilatéralement avec LUMEVOQ®	LUMEVOQ®	PLACEBO
	-0,16 LogMAR <b>+8 lettres ETRS</b>	-0,10 LogMAR <b>+5 lettres ETRS</b>
	<i>p=0,02</i>	<i>p=0,1 (NS)</i>

L'effet controlatéral de LUMEVOQ® observé dans les yeux traités par placebo à 2 ans est cohérent avec celui qui a été documenté dans les yeux traités par injection simulée (*sham injection*) dans les essais REVERSE<sup>2</sup> et RESCUE<sup>3</sup>.

**Graphique 1. Évolution de l'acuité visuelle (BCVA) par rapport à la *baseline* (LogMAR) – Groupes d'yeux**



Remarques : Évolution par rapport à la valeur LogMAR à *baseline*. Les moyennes des moindres carrés (*Least Squares*) ont été estimées à l'aide de modèles mixtes, ajustés sur la valeur à *baseline*, avec des valeurs répétées pour chaque patient. Les valeurs  $p^*$  ont été calculées par rapport à *baseline*.

Les analyses à 2 ans confirment également l'effet dose qui a été observé à 18 mois : l'acuité visuelle moyenne à 2 ans était de 1,32 et 1,44 LogMAR respectivement chez les sujets traités bilatéralement et unilatéralement, avec une différence absolue entre les deux bras de +6 lettres ETDRS, en faveur des sujets traités bilatéralement.

L'analyse des répondeurs met en évidence le bénéfice du traitement pour les patients qui auraient autrement connu une perte de vision importante, avec une très faible probabilité de récupération spontanée.<sup>1</sup> Par exemple, 60% des patients traités bilatéralement (56 % des patients traités unilatéralement) qui avaient une vision supérieure au seuil de cécité légale dans au moins un œil sont restés au-dessus de ce seuil à 2 ans.

### **Effacité démontrée de façon plus marquée avec l'amélioration de l'acuité visuelle par rapport au nadir**

La comparaison avec le nadir (c'est-à-dire la moins bonne valeur de BCVA collectée entre la *baseline* et 2 ans post-traitement) démontre encore plus clairement l'efficacité de LUMEVOQ®, y compris dans les yeux traités par placebo qui se sont améliorés via un effet controlatéral du traitement.

**Tableau 2 : Variation de l'acuité visuelle (BCVA) par rapport au nadir 2 ans après injection**

	1 <sup>er</sup> œil affecté	2 <sup>ème</sup> œil affecté
Sujets ayant reçu une injection bilatérale de LUMEVOQ®	LUMEVOQ	LUMEVOQ
	-0,39 LogMAR <b>+20 lettres ETDRS</b>	-0,34 LogMAR <b>+17 lettres ETDRS</b>
	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001
Sujets injectés unilatéralement avec LUMEVOQ®	LUMEVOQ	PLACEBO
	-0,38 LogMAR <b>+19 lettres ETDRS</b>	-0,27 LogMAR <b>+14 lettres ETDRS</b>
	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001

Les analyses des répondeurs indiquent que l'effet du traitement ne se limite pas à une minorité de sujets. Deux ans après injection, 73 % des sujets traités bilatéralement et 66 % des sujets traités unilatéralement ont connu une amélioration cliniquement significative d'au moins -0,3 LogMAR (+15 lettres ETDRS) par rapport à leur nadir.

**Tableau 3 : Analyses des répondeurs basées sur la variation par rapport au nadir à 2 ans**

Définition du répondeur	Amélioration de -0,3 LogMAR dans au moins un œil	Récupération cliniquement pertinente (CRR) dans au moins un œil
Sujets ayant reçu une injection bilatérale de LUMEVOQ®	73%	75%
Sujets injectés unilatéralement avec LUMEVOQ®	66%	60%

Remarque : La récupération cliniquement pertinente (*Clinically Relevant Recovery*, CRR) est définie comme suit : i) Pour les yeux *on-chart* au nadir, une amélioration de  $\leq -0,2$  LogMAR ( $\geq 10$  lettres ETDRS) par rapport au nadir ; ou ii) Pour les yeux *off-chart* au nadir, une progression *on-chart* (c.-à-d. une BCVA  $\leq 1,6$  LogMAR).

### **L'injection bilatérale a un profil de tolérance favorable**

Le profil de tolérance favorable de LUMEVOQ® a été confirmé. 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. Le bon profil de tolérance de LUMEVOQ® était comparable chez les sujets traités unilatéralement et bilatéralement.

« La persistance de l'efficacité de LUMEVOQ est remarquablement cohérente dans l'ensemble du programme de développement, de sorte que les résultats de REFLECT renforcent les preuves fournies par 3 ans de données de RESTORE<sup>4</sup> et 5 ans de données de REVEAL », a déclaré **Magali Taiel, MD**, Chief Medical Officer de GenSight Biologics.

Les résultats du suivi à 4 ans de RESTORE devraient être disponibles en janvier 2022.

Le Dr Taiel a ajouté : « Nous affirmons que l'injection bilatérale de LUMEVOQ® est la meilleure option pour les patients atteints de Neuropathie Optique Héritaire de Leber porteurs d'une mutation ND4. »

Les patients de REFLECT ont été invités à participer à un suivi à long terme qui évaluera la tolérance et l'efficacité de LUMEVOQ® jusqu'à 5 ans après injection.

#### 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.

4. Biousse V, Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Carelli V, Moster ML, Vignal-Clermont C, et al. Long-term follow-up after unilateral intravitreal gene therapy for Leber hereditary optic neuropathy: The RESTORE study. *J Neuroophthalmol.* (2021) 41:309-315.

## 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

### Image 7

Communication et Relations Presse  
Julia Friedlander-Most / Romain Grière  
[gensight@image7.fr](mailto:gensight@image7.fr)  
+33 (0)6 83 00 97 55 / +33 (0)7 86 53 17 29

### 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. Le candidat médicament le plus avancé de GenSight Biologics, LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparvovec), a fait l'objet d'un dépôt de demande d'AMM en Europe pour le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), une maladie mitochondriale rare affectant principalement les adolescents et les jeunes adultes et conduisant à une perte irréversible de la vue. 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<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 1 200-1 500 personnes par an aux Etats-Unis et en Europe.

## 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.

## 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 nolparvovec) 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