

GenSight Biologics annonce la publication des résultats cliniques à cinq ans pour les patients traités unilatéralement avec la thérapie génique LUMEVOQ®

- Cinq ans après leur injection unique, les patients atteints de la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (NOHL) due au variant génétique *MT-ND4* ont démontré une amélioration bilatérale soutenue de l'acuité visuelle et un profil de sécurité favorable.
- L'étude de suivi RESTORE fournit la première évaluation bénéfice-risque à long terme d'une thérapie génique dans la NOHL issue d'une étude de Phase III.

Paris, France, le mercredi 15 janvier 2025, 07h30 CET – GenSight Biologics (Euronext : SIGHT, ISIN : FR0013183985, éligible PEA-PME), société biopharmaceutique dédiée au développement et à la commercialisation de thérapies géniques innovantes pour les maladies neurodégénératives de la rétine et du système nerveux central, annonce aujourd'hui la publication des données de suivi sur cinq ans de patients traités unilatéralement avec LUMEVOQ®, une thérapie génique en développement pour la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) due à une mutation du gène mitochondrial *ND4*. Les patients avaient tous participé aux essais de phase III RESCUE et REVERSE et accepté d'être inclus dans l'étude à long terme RESTORE à la fin des études RESCUE et REVERSE.

L'article, publié en ligne dans la prestigieuse revue *JAMA Ophthalmology* en décembre 2024, a rapporté que les patients «présentent une amélioration bilatérale persistante de l'acuité visuelle (BCVA) et un bon profil de sécurité sur 5 ans après le traitement ». Ce « bénéfice persistant » prolonge l'effet durable observé [lors des évaluations précédentes](#) et représente un ajout significatif à l'ensemble des preuves sur le rapport bénéfice-risque de la thérapie génique LUMEVOQ® chez les patients atteints de NOHL due à la mutation *ND4*.

« Les résultats sur la persistance de l'amélioration visuelle montrent le potentiel d'utiliser la thérapie génique LUMEVOQ pour traiter les patients atteints de NOHL due au variant génétique *MT-ND4* », a noté le **Pr Patrick Yu-Wai-Man, MD, PhD**, Professeur d'ophtalmologie et neuro-ophtalmologiste consultant honoraire à l'Université de Cambridge, au Moorfields Eye Hospital et à l'UCL Institute of Ophthalmology, Royaume-Uni, auteur principal et investigateur principal des études RESCUE, REVERSE et RESTORE. « Les résultats sont particulièrement encourageants étant donné le mauvais pronostic visuel de la NOHL *MT-ND4*, qui est la forme clinique la plus fréquente et la plus sévère de cette rare maladie génétique mitochondriale. »

Lorsque les participants de RESTORE ont été inclus dans l'étude, 2 ans après l'injection unique, ils avaient déjà connu une amélioration cliniquement significative par rapport au point le plus bas (le "nadir") de leur acuité visuelle : +20 équivalent lettres *ETDRS* pour leurs yeux traités avec LUMEVOQ® et +17 lettres équivalent lettres *ETDRS* pour leurs yeux traités avec une injection simulée ou *sham*. Cinq ans après le traitement, l'amélioration bilatérale par rapport au nadir s'est maintenue, les yeux traités avec LUMEVOQ®

atteignant une amélioration moyenne de +22 lettres équivalentes par rapport au nadir et les yeux traités avec une injection *sham* démontrant une amélioration moyenne de +20 lettres équivalentes.

Table 1. Changement de l'acuité visuelle (BCVA) par rapport au nadir* dans l'étude de suivi à long terme de LUMEVOQ® (RESTORE)

	2 ans après injection		5 ans après injection	
	LogMAR Moyen (écart type)	Lettres ETDRS**	LogMAR Moyen (écart type)	Lettres ETDRS**
Les yeux traités avec LUMEVOQ®	-0.4 (0.4)	+20	-0.4 (0.5)	+22
Les yeux <i>sham</i>	-0.3 (0.3)	+17	-0.4 (0.4)	+20

Données imputées conformément au plan d'analyse statistique. Les chiffres de ce tableau sont extraits du eTable 2 de l'article. La population de RESTORE est composée des participants de RESCUE et REVERSE qui ont accepté d'être suivis dans l'étude de suivi à long terme. *Nadir = acuité visuelle la plus basse enregistrée entre la *baseline* et le point temporel d'intérêt. **Les évaluations de l'acuité visuelle ont été enregistrées en LogMAR. Le changement depuis le nadir en LogMAR a été converti en « équivalent lettres ETDRS » en multipliant le LogMAR par -50 (réf. J.T. Holladay, *J Refrac Surgery*, 1997;13, 388-391).

Les analyses des répondeurs à 5 ans indiquent qu'une proportion substantielle des participants à l'étude bénéficie de cette amélioration de l'acuité visuelle. 66,1 % des participants de RESTORE ont atteint une amélioration cliniquement significative (au moins +3 lignes d'amélioration) par rapport au nadir dans au moins un œil, et cette proportion s'élève à 71,0 % si le critère utilisé est la Récupération Cliniquement Pertinente (*Clinically Relevant Recovery* ou *CRR*)¹ par rapport au nadir. À la fin de la période de suivi de cinq ans, 80,6 % des participants avaient une vision leur permettant la lecture des lettres (BCVA ≤ 1,6 LogMAR) dans au moins un œil.

L'impact de ces résultats sur les patients est démontré par l'augmentation des scores de qualité de vie (QdV) auto-déclarés à 5 ans par rapport à la *baseline*. Une amélioration cliniquement significative par rapport à la *baseline* a été observée dans 7 des 10 sous-scores du questionnaire NEI VFQ-25 utilisé pour évaluer la qualité de vie. Le score composite a montré un gain cliniquement significatif de 7 points par rapport à la *baseline*.

Les résultats de tolérance à 5 ans après injection étaient cohérents avec les lectures précédentes, concluant que LUMEVOQ® est bien toléré. La tolérance systémique était excellente et la plupart des événements oculaires étaient légers, aucun n'était sévère ou grave, et aucun n'a conduit à une sortie de l'étude.

RESTORE est l'une des plus grandes études de suivi à long terme pour un traitement de maladie rare, avec 62 participants ayant accepté d'être inclus dans l'étude. Tous les participants ont été traités avec une seule injection intravitréenne de LUMEVOQ® dans un œil et avec une injection simulée dans l'autre œil.

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

Définition:

1. La *Clinically Relevant Recovery* (CRR) correspond à une amélioration d'au moins 0,2 LogMAR (pour les yeux capables de lire des lettres ou *on-chart*) ou un passage d'une vision sans possibilité de lire des lettres (*off-chart*) à une vision permettant la lecture des lettres (pour les yeux *off-chart*).

Contacts

GenSight Biologics

Directeur administratif et financier

Jan Eryk Umiastowski

jeumiastowski@gensight-biologics.com

LifeSci Advisors

Relations avec les investisseurs

Guillaume van Renterghem

gvanrenterghem@lifesciadvisors.com

+41 (0)76 735 01 31

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 principal produit candidat de GenSight Biologics, GS010, est en phase III d'essais cliniques dans le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), une maladie mitochondriale rare qui conduit à la cécité chez les adolescents et les jeunes adultes. 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 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