Paris, France, lundi 6 juillet 2020, 7h30 CEST - GenSight Biologics (Euronext : SIGHT, ISIN : FR0013183985, éligible PEA-PME), société biopharmaceutique dédiée à la découverte et au développement de thérapies géniques innovantes pour le traitement des maladies neurodégénératives de la rétine et du système nerveux central, annonce aujourd'hui que l'efficacité et la sécurité de LUMEVOQ® ont été maintenues chez des patients atteints de Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (NOHL) 3 ans après une injection unique de cette thérapie génique. Ce résultat a été observé dans l'étude de suivi à long terme CLIN06, proposée aux participants des études pivots de Phase III RESCUE et REVERSE.

Ces nouvelles données viennent renforcer le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché de LUMEVOQ® en Europe, dont le dépôt est prévu en septembre 2020.

Au total, 61 patients ont accepté de participer à l'étude CLIN06 (30 de l'étude RESCUE et 31 de l
'
étude
REVERSE
),
faisant de
CLIN06
l
'
une des plus
importantes
études de suivi
à long terme pour le traitement d
'
une maladie rare
.
Les sujets ont été traités avec
LUMEVOQ
®
dans un
œ
il et une injection simulée (
sham
) dans l
'
autre.

Au début du suivi à long terme, soit 2 ans après le traitement, les patients avaient déjà obtenu une amélioration moyenne de leur acuité visuelle
,
comparé à leur
point bas
(
leur «
nadir
»
**)
de +18,8 lettres ETDRS*
dans l
'
œ

il traité par
LUMEVOQ
®
, et de
+
17
,
3
lettres ETDRS dans l
'
œ
il
ayant reçu une injection simulée
.
Un an plus tard
,
soit trois ans après l
'
injection unique
,
l
'
amélioration bilatérale était maintenue
,
avec un gain moyen comparé au nadir de +20,5 lettres
ETDRS dans l
'
œ
il traité par
LUMEVOQ
®
et de +19,4 lettres
ETDRS
dans l
'
œ
il ayant reçu une injection simulée
.

«CLIN06 démontre que l'amélioration clinique observée dans les précédentes études de LUMEVOQ est bien réel le et maintenue pendant 3 ans après le traitement .» déclare le Dr. M
ark L. Moster
,

Service de
Neuro-Ophtalmologi
e
,
Wills Eye Hospital
, Profess
eu
r
de
Neurolog
ie et
d
'
Ophtalmologie
à l
'
Université
Thomas Jefferson, Philadelphi
e
, PA,
et
Investigateur Principal
des études
RESCUE
,
REVERSE
et CLIN06
.
«
Ces résultats sont bien meilleurs que l
'
histoire naturelle de la NOHL, et donnent de l
'
espoir pour changer la vie de nos
patients touchés par cette maladie cécitante
.
»

Les résultats de sécurité à 3 ans corroborent les résultats précédents qui avaient mis en évidence la bonne tolérance de
LUMEVOQ
®

:
aucun événement indésirable grave n
'
a été observé
dans les yeux traités par
LUMEVOQ
®
,
et aucune sortie de l
'
étude n
'
a eu lieu pour cause d
'
événements oculaires
.
Aucun événement indésirable grave
systémique
ni aucune sortie de l
'
étude lié
e
au traitement ou à la procédure de l
'
étude n
'
ont
été rapportés
.

« En apportant des preuves supplémentaires de l'efficacité prolongée et cliniquement significative de LUMEVOQ® et de sa très bonne
sécurité
,
ces résultats soulignent le potentiel de notre thérapie génique pour
traiter les patients atteints de
NOHL
et améliorer considérablement leur qualité de vie
,
»
déclare
Bernard Gilly
,

Co-Fondateur et Directeur Général de
GenSight
Biologics.
«
Nous sommes plus déterminés que jamais à déposer le plus rapidement possible notre demande
d
'
enregistrement en
Europe
.
»

Les études pivots RESCUE et REVERSE ont évalué l'efficacité et la sécurité d'une injection intravitréenne unique de
LUMEVOQ
®
chez des
patients
chez qui la perte d
'
acuité visuelle due à une
Neuropathie Optique Héréditaire
de Leber (NOHL)
associée
à un gène mitochondrial
ND4
muté
avait débuté
0-6
mois et
6-12
mois
avant le traitement
, respective
ment
.

À ce jour, 194 patients ont été traités par LUMEVOQ® dans le cadre d'études cliniques ou à titre d 'usage
compassionnel , e
t bon nombre d

'
entre eux ont été suivis pendant au moins trois ans après l
'
injection
.
La
dose
de
LUMEVOQ
®
utilisée
,
soit
9x10
10
vg
par
œ
il
,
était associée à une
bio
-
diss
é
mination
négligeable
.

*Les mesures d'acuité visuelle (Best Corrected Visual Acuity, ou BCVA) ont été exprimées en LogMAR.
L
'
amélioration
par rapport au
nadir
en
LogMAR
a été convertie en
«
lettres
ETDRS
» en multipliant les
LogMAR

par
-50 (r
é
f. J.T. Holladay, J Refrac Surgery, 1997;13, 388-391)
.

**Le nadir est défini comme étant l'acuité visuelle la plus faible enregistrée au cours de toutes les visites des études RESCUE, REVERSE e
t
CLIN06
,
y compris la mesure de
baseline
effectuée juste avant l
'
injection.

À propos de GenSight Biologics

GenSight Biologics S.A. (GenSight Biologics) est une société biopharmaceutique dédiée à la découverte et au développement 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 'optogé
nétique, 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), est en Phase III pour le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), une maladie mitochondriale rare qui conduit à une perte irréversible de la vue 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 intra-vitréenne dans chaque
œ
il.

À propos de LUMEVOQ® (GS010)

LUMEVOQ® (GS010) 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 nolparvovec) par l
'
Agence Européenne du Médicament (EMA) en octobre 2018.

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 1er 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 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 (rAAV2/2-ND4) chez des sujets atteints de la NOHL induite par la mutation G11778A ND4.

Le critère d'évaluation principal mesurera 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, seront 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 incluront l'application de l'analyse principale aux yeux ayant reçu GS010 et présentant à l
'
inclusion la meilleure acuité visuelle initiale («meilleur
œ
il»), 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
œ
il»), comparés à ceux ayant reçu la procédure
sham
.
É
galement, une évaluation de la proportion de patients «répondeurs» sera 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 ou plus, ainsi que le pourcentage de patients présentant une acuité visuelle finale >20/200, ou 1/10. Les paramètres visuels mesurés incluront 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 bio-dissémination, et de réponse immunitaire post-injection.

Les études sont actuellement 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 CLIN06 (suivi à long terme des études RESCUE et REVERSE)

CLIN06 est une étude de suivi à long terme de sujets atteints de NOHL ND4 traités avec la thérapie génique LUMEVOQ ®

(GS010)
dans le cadre des études cliniques de Phase III
RESCUE
ou
REVERSE.
La durée
totale
de l
'
étude de suivi
est
de
3
ans
,
soit
5
ans après l
'
injection
.
Aucun traitement
de l
'
étude
n
'
est
administré
pendant le
suivi
de
CLIN06.

L'objectif principal est d'évaluer la sécurité à long terme d'une injection intravitréenne de LUME
VOQ
®
jusqu

'
à 5 ans après le traitement
.
L
'
objectif secondaire est 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
, et
61
sujets ont été recrutés
.

Identifiants ClinicalTrials.gov :

CLIN06 : NCT03406104