

GenSight Biologics annonce la publication de méta-analyses démontrant une meilleure efficacité du traitement par LUMEVOQ® chez les patients *ND4-NOHL*

- Les patients traités par la thérapie génique LUMEVOQ® connaissent une amélioration de l'acuité visuelle plus élevée que les patients traités par idébénone, et les patients sans traitement
- Ces méta-analyses constituent l'évaluation la plus complète de l'amélioration de la vision jamais réalisée chez les patients atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) avec mutation *ND4*

Paris, France, le 28 octobre 2024, 7h30 CET – GenSight Biologics (Euronext : SIGHT, ISIN : FR0013183985, éligible au 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 la publication de méta-analyses comparant l'amélioration de la vision parmi les patients atteints de neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) causée par une mutation du gène mitochondrial *MT-ND4* (*ND4-NOHL*), la mutation la plus fréquente et celle présentant le pronostic le plus défavorable¹.

Cet article, publié dans la revue scientifique *Survey of Ophthalmology*, compare pour la première fois l'efficacité des traitements pour la NOHL, approuvés ou en cours de développement, sur l'amélioration de la vision obtenue chez des patients *ND4-NOHL*. Il compare également ces résultats avec ceux obtenus chez les patients non traités (évolution naturelle). Ces méta-analyses montrent un « gradient d'efficacité » pour les deux critères d'amélioration de l'acuité visuelle évalués dans cet article, la thérapie génique LUMEVOQ® permettant une récupération visuelle plus élevée que le traitement par idébénone, et les deux traitements étant supérieurs à l'évolution naturelle de la maladie.

Sur la base du taux de récupération cliniquement pertinente (CRR)², qui correspond au taux de réponse commun pour les études analysées dans cet article, la thérapie génique LUMEVOQ® triple le taux de récupération visuelle pour les patients atteints de *NOHL-ND4* en comparaison à l'absence de traitement (évolution naturelle) et augmente substantiellement le taux de récupération visuelle par rapport au traitement par idébénone.

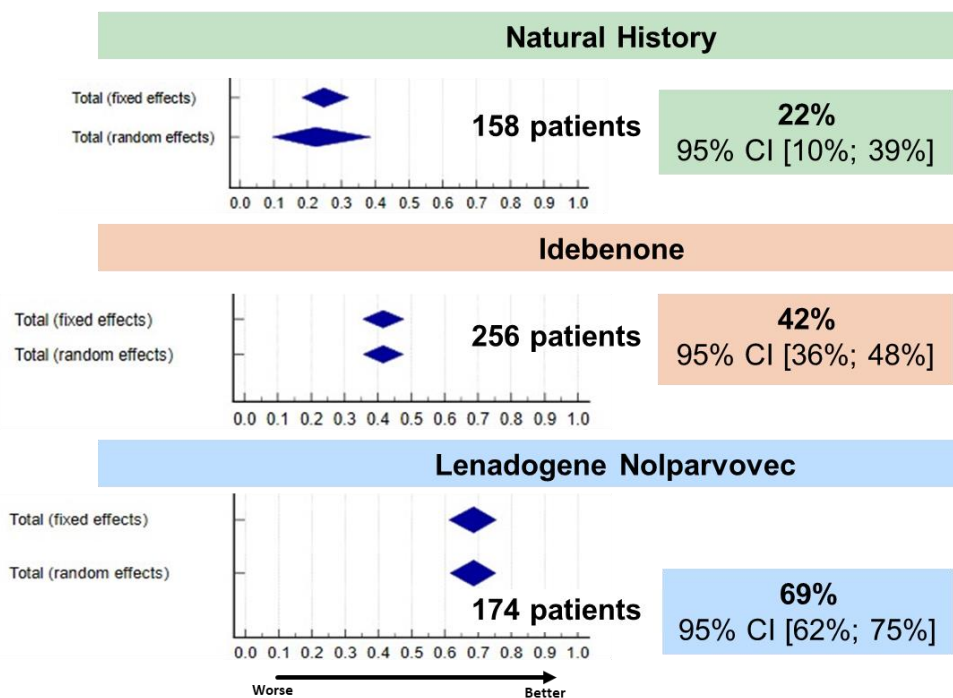
« Cette étude joue un rôle très important pour comparer l'efficacité de ces thérapies dans l'amélioration des fonctions visuelles chez les patients *ND4-NOHL* » commente le **Dr. Nancy J. Newman**, chaire LeoDelle Jolley et professeur d'ophtalmologie et de neurologie à l'Emory University School of Medicine d'Atlanta, aux États-Unis, et auteure principale de l'article. « Pour la première fois, nous démontrons clairement un gradient d'efficacité pour l'amélioration visuelle, plus marqué du point de vue de la récupération cliniquement pertinente (CRR) que pour la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) finale, la thérapie génique lenadogene permettant d'obtenir une récupération visuelle plus élevée que celle du

¹ Newman et al: *J Neuro-Ophthalmol* 2020 Dec;40(4):547-557.

traitement par idébénone, et les deux traitements permettant une amélioration par rapport à l'évolution naturelle de la maladie ».

L'article constitue une mise à jour des [conclusions antérieures](#) présentées lors de la réunion annuelle 2024 de la North American Neuro-Ophthalmology Society (NANOS). Ainsi, cet article intègre les données de l'essai idébénone LEROS récemment publiées et également l'évaluation des valeurs d'acuité visuelle (*Best-Corrected Visual Acuity* ou BCVA) finales pour les trois groupes de patients.

Figure 1. « Gradient d'efficacité » : récupération visuelle (CRR² versus Nadir³) chez les patients atteints de NOHL ND4^{4,5}



Note : Les graphiques ci-dessus synthétisent les méta-analyses réalisées pour les trois groupes de patients. Le CRR avec les intervalles de confiance (IC) à 95 % de chaque groupe est représenté par un losange : les résultats des modèles à effets fixes et à effets aléatoires sont représentés. Le fait que les intervalles de confiance ne se chevauchent pas atteste d'un effet supérieur. Cette figure est extraite de Newman et al: *Survey of Ophthalmology* (2024).

Ces méta-analyses constituent l'évaluation la plus exhaustive jamais réalisée des données disponibles sur l'évolution naturelle de la maladie chez les patients atteints de perte de vision en lien avec la mutation *MT-ND4* NOHL et chez les patients traités par idébénone. Elle présente également l'ensemble des résultats disponibles sur l'efficacité de la thérapie génique lenadogene nolparvovec. La population NOHL-*ND4* de chaque groupe correspond aux caractéristiques démographiques typiques des patients atteints par la maladie. En l'absence de traitement (évolution naturelle), la plupart des patients NOHL-*ND4*

² « récupération cliniquement pertinente » (CRR) désigne une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) répondant à l'une des deux conditions suivantes : (1) Amélioration de 10 lettres ($\geq 0,2$ LogMAR) pour une acuité visuelle « on-chart » initiale. (2) Passage de « off-chart » à « on-chart » ($\leq 1,6$ LogMAR).

³ Nadir = la pire acuité visuelle enregistrée entre la *baseline* (juste avant le traitement) et le point d'intérêt dans le temps (moment de l'évaluation).

⁴ Trois méta-analyses prédéfinies dans un plan d'analyse statistique

⁵ Sources des données : Pour l'idébénone et les données d'évolution naturelle, revue systématique de la littérature et des rapports cliniques/réglementaires disponibles chez les patients atteints de NOHL *ND4* ; pour le Lumevoq, toutes les études de phase 3 (RESCUE/RESTORE, REVERSE/RESTORE et REFLECT).

présentent une réduction sévère et chronique de l'acuité visuelle des deux yeux, ce qui réduit considérablement leur qualité de vie.

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

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.