

GenSight Biologics annonce les résultats d'efficacité et de sécurité à cinq ans de la thérapie génique LUMEVOQ® à l'issue de l'étude REFLECT

- Efficacité maintenue 5 ans après l'injection dans le cadre de l'étude de phase III REFLECT
- Maintien du bénéfice à 5 ans chez les patients traités bilatéralement : amélioration cliniquement significative d'au moins 15 lettres par rapport à leur nadir (acuité visuelle la plus faible)
- 75% des patients traités bilatéralement ont présenté une Récupération Cliniquement Pertinente (CRR)* par rapport à leur nadir visuel
- Profil de sécurité favorable confirmé à 5 ans

Paris, France, le 12 février 2025, 7h30 CET — GenSight Biologics (Euronext : SIGHT, ISIN : FR0013183985, éligible au PEA-PME), une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement et la commercialisation de thérapies géniques innovantes pour les maladies rétinienne neurodégénératives et les troubles du système nerveux central, a publié aujourd'hui les résultats d'efficacité et de sécurité à 5 ans après l'administration du traitement à l'issue de l'essai de l'étude de phase III REFLECT, portant sur LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparvovec). Les résultats montrent que cinq ans après une administration unique de la thérapie génique, l'amélioration de l'acuité visuelle chez les patients atteints de NOHL (Neuropathie Optique Héréditaire de Leber) s'est maintenue avec un profil de sécurité favorable. L'injection bilatérale a eu un effet additionnel par rapport au traitement unilatéral, démontré dans certaines analyses des taux de réponses.

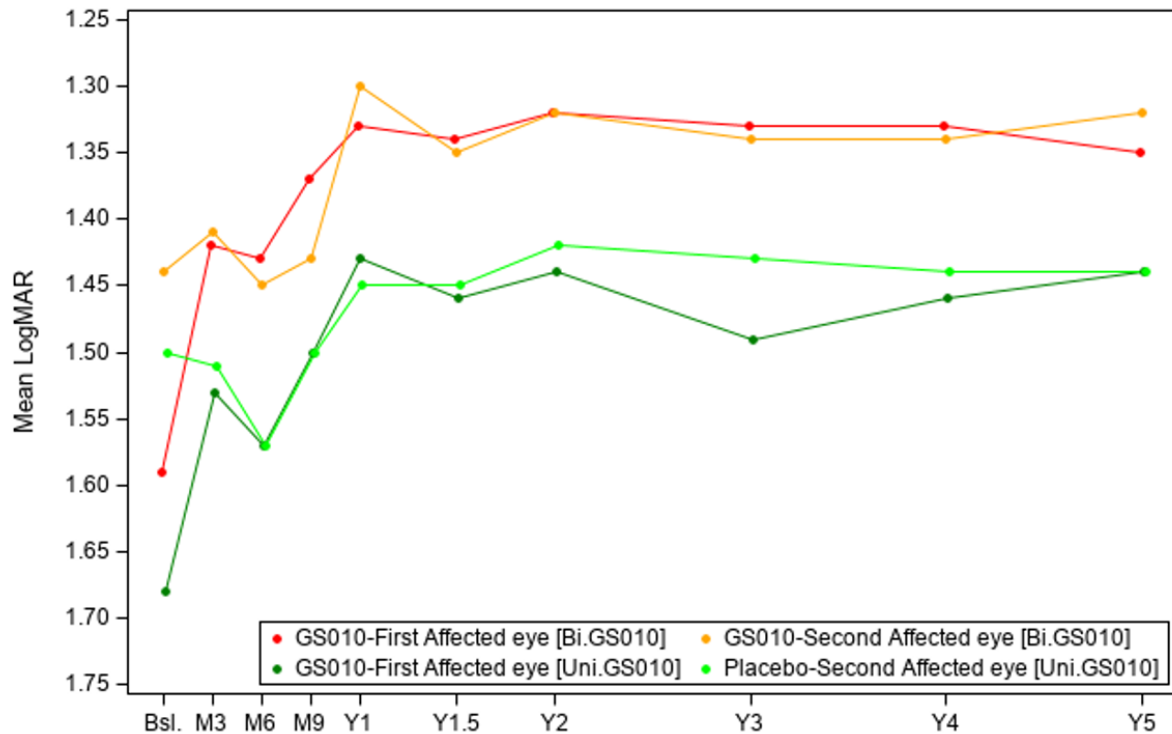
« Les dernières données de l'étude REFLECT confirment que l'amélioration observée avec lenadogene nolparvovec se maintient 5 ans après l'administration du traitement, ainsi que le bénéfice supplémentaire observé chez les participants recevant une injection intravitréenne bilatérale de thérapie génique », a déclaré **Patrick Yu-Wai-Man, MD, PhD**, professeur d'ophtalmologie et consultant honoraire en neuro-ophtalmologie à l'université de Cambridge, au Moorfields Eye Hospital et à l'UCL Institute of Ophthalmology, Royaume-Uni, et investigateur principal international de REFLECT. « Par ailleurs, les participants de l'étude REFLECT ayant reçu une injection bilatérale présentaient un profil de sécurité comparable aux participants traités unilatéralement. »

Les observations renforcent les résultats observés à 4 ans après l'administration du traitement rapportés en [Mars 2024](#).

Efficacité durable et significative à l'Année 5

L'évolution de l'acuité visuelle au fil du temps montre que l'amélioration visuelle après traitement par lenadogene nolparvovec s'est maintenue sur 5 ans chez tous les patients. L'amélioration des yeux des patients ayant reçu le placebo met en évidence l'effet controlatéral du traitement constamment observé dans toutes les études cliniques (également documenté dans les yeux traités par sham dans les études REVERSE¹ et RESCUE²). (Voir Graphique 1.)

Graphique 1 : Évolution de la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) au fil du temps — Étude REFLECT de phase III



	Bsl.	M3	M6	M9	A1	A1.5	A2	A3	A4	A5
Nombre de patients	98	96	96	92	85	98	98	98	98	98
Avec valeurs LogMAR non imputées	0	2	2	6	13	0	0	0	0	0
Avec valeurs LogMAR imputées	0	0	0	0	0	25 [#]	20 [#]	27 [#]	25 [#]	23 [#]

[#] L'imputation de la dernière observation reportée (LOCF) a été en accord avec le plan d'analyse statistique (SAP). Les données imputées/non imputées ont été appliquées aux deux yeux par patient. Gel de la base de données. : 31 décembre 2024.

En raison de la sévérité de la phase aiguë de la Neuropathie Optique Héréditaire de Leber (NOHL), la vision peut encore se détériorer au début de l'étude jusqu'à un point bas ou nadir. Cette caractéristique de la maladie fait du nadir observé (c'est-à-dire la plus faible BCVA enregistrée entre l'inclusion et la cinquième année) un meilleur point de référence pour évaluer l'effet de la thérapie que la vision à la *Baseline*, qui varie considérablement en fonction du stade de la maladie au moment de l'inclusion dans l'étude. Par rapport au nadir observé, l'acuité visuelle moyenne de tous les yeux traités par LUMEVOQ® a dépassé le seuil de +15 lettres (changement de -0,3 LogMAR), qui définit conventionnellement une amélioration cliniquement significative (voir Tableau 1).

Les analyses des répondeurs renforcent l'observation d'une amélioration des résultats pour les patients, pour lesquels l'histoire naturelle entraîne généralement une déficience visuelle sévère avec une très faible probabilité de récupération spontanée.³ Cinq ans après l'injection, les patients ayant reçu le traitement bilatéral ont présenté un taux plus élevé de récupération cliniquement significative* depuis leur nadir, comparé aux patients ayant reçu le traitement unilatéral (75 % contre 60 %). 79 % des patients traités bilatéralement étaient en mesure de lire des lettres sur un écran (vision « on chart »), contre 72 % des patients traités unilatéralement.

Tableau 1 : Variation de la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) par rapport au nadir 5 ans après l'injection

	1 ^{er} œil atteint	2 ^e œil atteint
Patients ayant reçu une injection bilatérale de LUMEVOQ®	LUMEVOQ® -0.38 LogMAR +19 lettres ETDRS	LUMEVOQ® -0.35 LogMAR +18 lettres ETDRS
Patients ayant reçu une injection unilatérale de LUMEVOQ®	LUMEVOQ® -0.40 LogMAR +20 lettres ETDRS	PLACEBO -0.28 LogMAR +14 lettres ETDRS

Date du gel de la base de données : 31 décembre 2024. Patients traités bilatéralement : 1^{er} œil affecté : n=48 ; 2^e œil affecté : n=48 ; patients traités unilatéralement : 1^{er} œil affecté : n=50 ; 2^e œil affecté : n=50. $p < 0,0001$ pour tous les groupes d'yeux basé sur un modèle mixte linéaire.

Profil de sécurité favorable

Le profil de sécurité favorable de LUMEVOQ® a continué à être confirmé et a été démontré comme étant comparable chez les patients traités bilatéralement et unilatéralement. Aucun arrêt d'étude lié à des événements indésirables systémiques ou oculaires et aucun événement indésirable oculaire grave n'ont été enregistrés. Le principal événement indésirable oculaire était une inflammation intraoculaire, généralement légère, et répondant au traitement conventionnel.

REFLECT était une étude de phase III randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo, incluant 98 patients présentant une perte visuelle due à une neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) causée par un gène mitochondrial *ND4* muté ; les patients *ND4* inclus présentaient une perte visuelle jusqu'à un an depuis son apparition. Tous les patients ont reçu une injection intravitréenne (IVT) de lenadogene nolparavec dans leur premier œil affecté. Le deuxième œil affecté a été randomisé pour recevoir une deuxième IVT de LUMEVOQ® ou une IVT de placebo, qui a été administrée le même jour ou le jour suivant. 48 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement bilatéral par LUMEVOQ®, et 50 pour recevoir un traitement unilatéral par lenadogene nolparavec (premier œil affecté traité par LUMEVOQ®, deuxième œil affecté traité par placebo). Les patients REFLECT ont été suivis jusqu'à 5 ans après l'injection.

*La « récupération cliniquement pertinente », ou *CRR (Clinically Relevant Recovery)*, désigne une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA : *Best Corrected Visual Acuity*) 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).

Références :

1. 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:eaaaz7423. doi : 10.1126/scitranslmed.aaz7423

2. 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.
3. 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 Neuro-Ophthalmol*. (2020) 40 :547–57. doi : 10.1097/WNO.0000000000001045.

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 plateformes 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 intravitréenne dans chaque œil.

À propos de la Neuropathie Optique Héritaire 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^{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 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* 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 nolparvec) par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en octobre 2018. LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparvec), n'a été enregistré dans aucun pays à ce stade.

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 nolparvec) chez des sujets atteints par la NOHL en raison de la mutation NADH déshydrogénase 4 (*ND4*). Dans le bras actif, LUMEVOQ® a été administré en une seule injection intravitréenne dans les deux yeux de chaque sujet. Dans le bras placebo, LUMEVOQ® 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 : variation par rapport à la ligne de base du BCVA mesurée en LogMAR 2, 3, 4 et 5 ans après le traitement du deuxième œil affecté / non encore affecté par rapport au placebo et au premier œil affecté recevant LUMEVOQ®, variation par rapport à la baseline de l'OCT, sensibilité aux contrastes et échelles de qualité de vie.

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/UK (1 en France, Espagne, Italie et Angleterre), aux États-Unis (6 centres) et à Taïwan (1 centre). L'essai prévoyait de recruter 90 sujets souffrant d'une perte de vision d'une durée maximale d'un an ; 98 sujets ont été sélectionnés et traités. Le premier patient a été traité en mars 2018, et le dernier en juillet 2019. Le suivi à long-terme du dernier patient a pris fin le 23 juillet 2024.

Identifiants ClinicalTrials.gov :
REFLECT : NCT03293524