- Première publication documentant, à partir de données de phase III, une amélioration bilatérale prolongée et cliniquement significative de l
'
acuité visuelle
après
une injection unilatérale de thérapie génique

- Une étude chez les primates clarifie le mécanisme de l'effet controlatéral

Paris, France, le 10 décembre 2020, 7h30 CET - GenSight Biologics (Euronext : SIGHT, ISIN : FR0013183985, éligible PEA-PME), 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, annonce aujourd
'
hui que l
e
journal
Science
Translational
Medicine
vient de publier les résultats de
REVERSE,
l
'
essai clinique pivot de phase
III de
la
thérapie génique LUMEVOQ
®
chez des patients atteints de
neuropathie optique héréditaire de Leber

ND4
(NOHL), ainsi que les
principaux
résultats d
'
une étude
chez le primate investiguant
l
'
effet controlatéral de
la
thérapie génique.
Cette publication
*
, parue dans le numéro de décembre sous le titre «
Bilateral
visual
improvement
with
unilateral
gene
therapy
injection for Leber
hereditary
optic
neuropathy
» (amélioration visuelle bilatérale
après
une injection unilatérale de thérapie génique pour la neuropathie optique héréd
itaire de Leber) est le premier
article
publié dans une revue scientifique à comité
de lecture
documentant
,
à partir de données
cliniques
de phase
III
,
une amélioration bilatérale prolongée et cliniquement significative de l
'
acuité visuelle
après
une injection unilatérale de thérapie génique.

Les résultats de l'essai REVERSE et de l'étude chez le primate sont des éléments essentiels du corpus de données soumis par
GenSight
Biologics
en septembre 2020 à l
'
Agence
E
uropéenne
du
M
édicament
pour étayer sa demande d
'
autorisation de mise sur le marché de LUMEVOQ
®
dans le
traitement de
s patients avec
une
perte d
e vision
secondaire
à une
NOHL
causée par une
mutation confirmée du gène mitochondrial
ND4
.
L
'
Agence devrait rendre sa décision au quatrième trimestre 2021.

« Il s'agit d'un traitement dont l'innocuité est démontrée, et qui a le potentiel de changer la vie des patients », déclare le Dr Patrick Yu-Wai-Man , premier auteur de l'article , investigateur principal de l'essai REVERSE, maître de conférence et ophtalmologue consultant honoraire à l'Université de Cambridge, Moorfields Eye Hospital et l'UCL Institute of Ophthalmology de Londres au Royaume-Uni .

« Notre étude soulève un espoir énorme pour le traitement de cette maladie qui entraîne la cécité chez de jeunes adultes », déclare le Pr José-Alain Sahel , co-auteur correspondant de l

'
article
,
c
o-fondateur de
GenSight
Biologics
,
Directeur de l
'
Institut de la
Vision
(Sorbonne-Université/Inserm/CNRS)
à Paris
, où a été développée la technologie
initiale
de ciblage mitochondrial
d
u
LUMEVOQ
®
.
«
Notre approche ne se limite pas à re
staurer
la v
ision
.
Cette même technologie pourrait servir à traiter d
'
autres maladies mitochondriales.
»
, ajout
e
le
D
r
Sahel
, qui
dirige
également
le Département d
'
Ophtalmologie du Centre Hospitalier National d
'
Ophtalmologie des

Quinze
-
Vingts
,
à
Paris
;
et
est Professeur et Directeur du
Département d
'
Ophtalmologie de l
'
É
cole de Médecine de l
'
Université de Pittsburgh et de l
'
UPMC (
University
of Pittsburgh
Medical
Center)
aux
É
tats-Unis
.

Résultats de l'essai REVERSE

37 sujets atteints de NOHL ND4, dont la perte d'acuité visuelle s'était déclarée depuis six mois à un an avant leur recrutement, ont participé à l

'
essai REVERSE.
L
es résultats montrent
une amélioration
moyenne
cliniquement significative
, depuis la
baseline
,
de
+
15 lettres ETDRS (???0,308
LogMAR
)
d
'
acuité
visuelle
dans l
'
œ
il traité
des
37 patients
REVERSE,
96 semaines après traitement.
L
'
œ
il
controlatéral, ayant reçu une injection simulée (
sham
), a présenté
une amélioration
moyenne
de l
'
acuité visuelle
de +
13
lettres (???0,259
LogMAR
)
, depuis la
baseline

.
Depuis le
nadir, c
'
est-à-dire l
'
acuité visuelle
la plus
basse
enregistrée
, l
'
amélioration est encore plus
impressionnante
,
de
+28,5
lettres ETDRS pour l
'
œ
il traité
par
LUMEVOQ
®
et +24,5
lettres ETDRS pour
l
'
œ
il
sham
.

81% des sujets ont montré une récupération cliniquement pertinente (Clinically Relevant Reco
very
,
ou CRR
)
par rapport
au nadir

, d
'
un
œ
il ou des deux yeux.
L
a
CRR
,
une mesure
de
la réponse aux traitements
établie
par
un consensus international
d
'
experts
de la NOHL
1
,
est définie
par
un passage de
l
'
acuité visuelle de
off-chart
(impossibilité de lire la moindre lettre ETDRS à 1m de distance)
à
on-chart
(lire
a
minima 5 lettres ETDRS à 1m de distance)
,
ou
une amélioration
de
l
'
acuité visuelle
d
'
au moins
?
0

,2
LogMAR
ou 10
lettres ETDRS
, pour les patients
on-chart
.

L'amélioration de la qualité de vie depuis la baseline avant traitement, évaluée à partir du ques tionnaire
mis au point par le National Eye Institute (NEI), le
NEI VFQ-25
(
Visual
Function
Questionnaire-25
)
,
est importante
et dépasse largement le
s
seuil
s
de pertinence clinique.
Le score composite NEI VFQ-25
fait apparaître
une amélioration
moyenne
de 9,5
points,
bien au-delà du
seuil de pertinence clinique de +3,9
à +4,3
points.
2

Résultats de l'étude chez les primates non-humains

L'étude chez le primate visant à mieux comprendre le mécanisme qui sous-tend l'amélioration inattendue de la fonction visuelle de l
'
œ
il controlatéral a été conçue de façon à reproduire l
'
essai REVERSE, les singes recevant une injection unilatérale de LUMEVOQ
®
.
Elle
démontre
le transfert d
'
ADN du vecteur viral de l
'
œ
il traité vers le segment antérieur, la rétine, et le nerf optique de l
'
œ
il non traité.
Les auteurs de l
'
étude concluent que
c
es résultats apportent une explication
mécanistique
plausible
à
l
'
amélioration bilatérale de la fonction visuelle induite par l
'
injection
unilatérale
de LUMEVOQ

®

.

Autres sujets abordés

L'étude présente en outre des données d'innocuité détaillées, documentant le bon profil global de sécurité de
LUMEVOQ, sans bio
-
d
issé
mination du vecteur viral
et
avec
des événements oculaires
indésirables
principalement
minimes
et
contrôlés par
un traitement
topique local.
L
es auteurs commentent
également
d
'
autres
résultats de REVERSE,
comme
d
es

analyses de
répon
deurs
et
d
'
évolution
de la fonction
visuelle
,
et
les
repla
cent
dans le contexte des
observations
d
'
histoire naturelle
de la maladie
qui ressortent
d
'
analyses de l
'
acuité visuelle de patients non traités.

Cette publication est disponible sur le site www.sciencemag.org .

* À propos de la publication :

Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy

(amélioration visuelle bilatérale après une injection unilatérale de thérapie génique pour la neuropathie optique héréditaire de Leber)

Auteurs : Patrick Yu-Wai-Man[1,2,3,4], Nancy J. Newman[5], Valerio Carelli[6,7], Mark L. Moster[8], Valérie Biousse[5], Alfredo A. Sadun[9], Thomas Klopstock[10,11,12], Catherine Vignal-Clermont[13,14], Robert C. Sergott[8], Günther Rudolph[15], Chiara La Morgia[6,7], Rustum Karanjia[9,16], Magali Taiel[17], Laure Blouin[17], Pierre Burguière[17]

, Gerard Smits
18
, Caroline Chevalier
17
, Harvey Masonson
18
, Yordak Salermo
18
, Barrett Katz
18
, Serge Picaud
19
, David J. Calkins
20
, José-Alain Sahel
14,19,21,22

Affiliations :

1 Cambridge Centre for Brain Repair and MRC Mitochondrial Biology Unit, Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge CB2 0PY, Royaume-Uni.

2 Cambridge Eye Unit, Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospitals, Cambridge CB2 0QQ, Royaume-Uni.

3 Moorfields Eye Hospital, Londres EC1V 2PD, Royaume-Uni.

4 UCL Institute of Ophthalmology, University College London, London EC1V 9EL, Royaume-Uni.

5 Departments of Ophthalmology, Neurology and Neurological Surgery, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA 30322, États-Unis.

6 IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, UOC Clinica Neurologica, 40139 Bologne, Italie.

7 Unité de Neurologie, Département des Sciences Biomédicales et Neuromotrices (DIBINEM), Université de Bologne, 40139 Bologne, Italie.

8 Departments of Neurology and Ophthalmology, Wills Eye Hospital and Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA 19107, États-Unis.

9 Doheny Eye Institute and UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA 90086, États-Unis.

10 Institut Friedrich Baur au Département de Neurologie de l'Hôpital Universitaire, LMU Munich, 80336 Munich,
Allemagne
.

11Centre Allemand pour les Maladies Dégénératives (DZNE), 80336 Munich, Allemagne.

12 Cluster de Munich pour la Neurologie (SyNergy), 80336 Munich, Allemagne

13 Département de Neuro-Ophtalmologie et Urgences, Hôpital Fondation Adolph de Rothschild, 75019 Paris, France

14 Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, FOReSIGHT, INSERM-DGOS CIC 1423, 75012 Paris, France.

15
Département
d
'
Ophtalmologie
,
H
ôp
ital
Universitaire
, LMU Munich, 80336 Munich,
Allemagne
.

16 Ottawa Hospital Research Institute and University of Ottawa Eye Institute, Ottawa, Ontario K1H 8L6, Canada.

17 GenSight Biologics, 75012 Paris, France.

18 GenSight Biologics, New York, NY 10016, USA.

19 Sorbonne Université, INSERM, CNRS, Institut de la Vision, 75012 Paris, France.

20 The Vanderbilt Eye Institute, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN 37232, Éta ts-Unis.

21 Fondation Ophtalmologique A. de Rothschild, 25-29 Rue Manin, 75019 Paris, France.

22 Department of Ophthalmology, The University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA 15213, États-Unis.

Notes :

1 V. Carelli, M. Carbonell, I. F. de Coo, A. Kawasaki, T. Klopstock, W. A. Lagrèze, C. La Morgi a , N. J. Newman, C. Orssaud , J. W. R. Pott, A. A. Sadun , J. van Everdingen , C. Vignal-Clermont, M. Votruba, P. Yu-Wai-Man, P. Barboni , International consensus statement on the clinical and therapeutic management of Leber hereditary optic neuropathy. J. Neuroophthalmol . 37 , 371 - 381 (2017).

2 I. J. Suñer, G. T. Kokame, E. Yu, J. Ward, C. Dolan, N. M. Bressler, Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: études de validation de deux essais cliniques de phase III. Invest. Ophthalmol . Vis. Sci . 50 , 3629 - 3635 (2009).