

GenSight Biologics annonce la publication dans *Nature Medicine* d'un cas de récupération visuelle après traitement optogénétique par GS030

- Première publication scientifique faisant état de récupération visuelle partielle chez un patient aveugle atteint d'une maladie héréditaire de la rétine à un stade avancé
- Le traitement GS030, combinant la thérapie génique avec l'utilisation de lunettes de stimulation lumineuse, a permis à un patient atteint de rétinopathie pigmentaire depuis 40 ans d'à nouveau percevoir, localiser, compter, et toucher des objets
- Au cours des tests de perception visuelle, une activité neuronale spécifique a été détectée dans le cortex visuel par électroencéphalogramme
- Un enregistrement vidéo du patient parvenant à exécuter correctement les tests est disponible sur www.gensight-biologics.com

Paris, France, le 25 mai, 2021, 7h30 CEST – 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 la publication dans le très réputé journal *Nature Medicine* du premier cas de récupération visuelle partielle chez un patient aveugle atteint de rétinopathie pigmentaire (RP) à un stade avancé. Le patient participe actuellement à l'étude PIONEER, un essai clinique de Phase I/II de la thérapie optogénétique de GenSight, GS030. L'article*, publié dans le numéro de mai sous le titre « **Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy** », est la première publication scientifique dans un journal à comité de lecture qui documente la récupération visuelle par thérapie optogénétique chez un patient aveugle.

« Ces découvertes sont révolutionnaires car elles rapprochent la promesse de l'optogénétique un peu plus encore du développement du concept thérapeutique vers son utilisation clinique, » a commenté **Bernard Gilly**, Co-Fondateur et Directeur Général de GenSight. « Ceci a été rendu possible grâce à la proche collaboration avec nos partenaires de l'Institut de la Vision, l'Institut d'Ophtalmologie de Bâle, et Streetlab. Nous remercions tout particulièrement les patients participant à notre étude clinique, dont les retours d'expérience vont nous aider à concevoir la prochaine étape du développement clinique de GS030. Nous allons dès à présent accélérer le programme GS030 afin d'en faire, après LUMEVOQ, notre deuxième thérapie à accéder au marché. »

Les thérapies optogénétiques combinent l'expression cellulaire d'opsines sensibles à la lumière avec une stimulation lumineuse au moyen d'un appareil médical. Le traitement GS030 comprend un vecteur viral (GS030-DP) optimisé pour exprimer l'opsine ChrimsonR dans les cellules ganglionnaires de la rétine, et des lunettes de stimulation lumineuse brevetées (GS030-MD) qui projettent un faisceau de lumière sur la rétine traitée, à la longueur d'onde et l'intensité appropriées pour stimuler ChrimsonR. Le vecteur de thérapie génique GS030-DP est administré par injection intravitréenne.

« C'est incroyable d'être le témoin de la première récupération de fonction visuelle chez un patient aveugle » a commenté de **Dr Botond Roska, MD, PhD**, dernier auteur et co-correspondant de l'article, pionnier dans le domaine de la restauration visuelle optogénétique. Dr. Roska est Directeur Fondateur de l'Institut d'Ophtalmologie Moléculaire et Clinique de Bâle en Suisse, et Co-Fondateur de GenSight. « Nous avons travaillé sur la thérapie optogénétique en laboratoire pendant 16 ans, et voir aujourd'hui l'application du concept chez un patient est une expérience unique. Je suis extrêmement reconnaissant d'avoir partagé cette aventure avec José Sahel, co-fondateur de GenSight, l'équipe engagée de GenSight et nos autres collaborateurs. »

Le cas rapporté est celui d'un patient dont la RP a été diagnostiquée 40 ans avant son inclusion dans l'étude PIONEER, et qui avait une acuité visuelle si basse qu'avant de recevoir le traitement GS030, il percevait uniquement la lumière. L'administration de la thérapie génique chez ce patient a été suivie quatre mois et demi plus tard d'un entraînement avec les lunettes de stimulation lumineuse. Sept mois après le début de son entraînement, le sujet a rapporté les premiers signes d'amélioration visuelle. Des tests de fonction visuelle ont montré qu'il avait acquis la capacité de percevoir, localiser, compter, et toucher des objets quand son œil traité était stimulé par les lunettes GS030-MD. Il n'a pas réussi ces tests en l'absence de stimulation lumineuse par les lunettes.

Pendant que le patient accomplissait des tâches visuelles, son activité cérébrale a été enregistrée par électroencéphalogramme (EEG) à l'aide d'un casque extra-crânien à électrodes multiples, une technique non-invasive qui permet de mesurer l'activité neuronale du cortex. Les enregistrements EEG ont suggéré que la réalisation de ces tâches de perception visuelle était bien associée à une activité neurophysiologique dans le cortex visuel.

De plus, le patient a aussi rapporté des progrès significatifs dans la réalisation de tâches quotidiennes, comme se déplacer en intérieur et en extérieur, et détecter des objets domestiques ou des meubles.

« Observer un patient bénéficier pour la première fois de cet essai clinique utilisant l'optogénétique pour traiter la cécité est une expérience unique, » a commenté le **Pr José-Alain Sahel, MD, PhD**, premier auteur et co-correspondant de l'article, Co-Fondateur de GenSight Biologics, et Fondateur de l'Institut de la Vision (Sorbonne-Université/Inserm/CNRS), Paris. Le Pr. Sahel est aussi Directeur de l'Institut Hospitalo-Universitaire FOReSIGHT, Paris, et Professeur et Directeur du Département d'Ophtalmologie à l'École de Médecine de l'Université de Pittsburgh et à l'UPMC (*University of Pittsburgh Medical Center*), aux États-Unis. Il a ajouté « Réussir à avancer cette nouvelle approche scientifique vers la recherche clinique reflète une collaboration de longue date avec Botond Roska, les scientifiques de l'Institut de la Vision, nos cliniciens, les équipes de Streetlab et de psychophysiciens, et GenSight. »

Une vidéo du patient réalisant les tests de perception visuelle, publiée avec les données supplémentaires de l'article dans le journal *Nature Medicine*, peut être visionnée sur www.gensight-biologics.com.

Webcast avec les Leaders d'Opinion: 4 juin 2021 à 14h00 CEST / 8h00 EDT

Le Pr. Sahel et le Dr. Roska présenteront cette étude de cas lors d'un webcast consacré à l'optogénétique et à GS030, et organisée par GenSight Biologics.

Les détails de ce webcast seront annoncés à une date ultérieure.

Contexte

La RP est la cause principale de cécité héréditaire causée par des mutations dans plus de 71 gènes différents.^a En se servant de la thérapie génique pour rendre sensibles à la lumière les cellules ganglionnaires de la rétine, non affectées par la dégénérescence des photorécepteurs, le traitement

GS030 contourne la limitation des traitements génétiques qui ne ciblent exclusivement qu'une mutation spécifique, car il est indépendant de la mutation pathogénique sous-jacente.

PIONEER est un premier essai clinique chez l'humain, de Phase I/II, multicentrique, ouvert, à doses croissantes, qui évalue la sécurité et la tolérance de GS030 chez des sujets atteints de RP à un stade avancé. L'étude prévoit de recruter un total de 12 à 18 sujets. Trois cohortes de trois sujets chacune recevront une dose croissante de GS030-DP par injection intravitréenne dans l'œil le moins bon. Une cohorte d'extension recevra la dose tolérée la plus élevée. Un comité indépendant de revue des données de sécurité (*Data Safety Monitoring Board* ou DSMB) examine les données de sécurité de tous les patients traités, et recommandera ou non l'inclusion de la cohorte suivante. Le critère principal d'évaluation sera la sécurité et la tolérance du traitement GS030 un an après injection de la thérapie génique.

Conformément au protocole de l'étude PIONEER, le sujet présenté dans l'article a reçu la plus faible dose de GS030 ($5.0E10$ génomes de vecteur) dans l'œil le moins bon. Quatre mois et demi après l'injection, le patient a commencé un programme systématique d'entraînement visuel à Streetlab, une plateforme spécialisée dans la réhabilitation visuelle, pour apprendre à utiliser les lunettes de stimulation lumineuse. Ce timing est basé sur une estimation du temps nécessaire pour que l'expression de l'opsine sensible à la lumière se stabilise dans les cellules ganglionnaires de la fovéa.

Amélioration de la fonction visuelle chez un patient traité avec GS030

Lors du premier test visuel, le sujet devait essayer de percevoir, localiser, et toucher un seul objet placé en face de lui sur une table blanche. Il n'y est jamais parvenu sans les lunettes de stimulation lumineuse. Quand son œil traité était stimulé par les lunettes GS030-MD, le sujet a pu percevoir, localiser, et toucher l'objet en fonction de sa taille, avec un taux de réussite significativement plus élevé pour un large objet (un cahier ; 92%) que pour un petit objet (une boîte d'agrafes ; 36%). Le taux de réussite était similaire pour des objets de contrastes différents, ce qui suggère que même les objets à faible contraste ont généré suffisamment d'activité rétinienne pour permettre la perception. Enfin, le taux de réussite était similaire pour les différentes tâches de perception, localisation, et toucher, ce qui suggère qu'une fois que l'objet était perçu, le patient a pu coordonner son système moteur avec le percept.

Lors du deuxième test visuel, le sujet devait essayer de percevoir, compter, et localiser deux ou trois gobelets de différents contrastes, placés en face de lui sur une table blanche, et les pointer du doigt. Comme lors du premier test, le sujet n'y est pas parvenu sans les lunettes de stimulation lumineuse. Quand son œil traité était stimulé par les lunettes GS030-MD, le sujet a pu percevoir, compter correctement, et localiser les gobelets dans la majorité des essais (58-63%). Comme lors du premier test, le taux de réussite était similaire pour des gobelets de différents contrastes.

Lors du troisième test visuel, le patient devait évaluer la présence ou l'absence d'un gobelet sur une table blanche. Le taux de réussite avec les lunettes de stimulation lumineuse était statistiquement supérieur à celui sans lunettes (41% vs. 6%, $p < 0.001$).

Un traitement bien toléré par le patient

Des examens oculaires approfondis ont été effectués régulièrement avant et après injection, et l'apparition potentielle d'inflammation intraoculaire a été surveillée selon les directives du *Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group*.^b Aucun des yeux du patient n'a montré d'inflammation intraoculaire, ni de changement anatomique de la rétine, et aucun événement indésirable oculaire ou systémique n'a été rapporté au cours des 84 semaines d'évaluation.

Le sujet a testé les lunettes de stimulation lumineuse trois fois avant d'être injecté avec la thérapie génique. Il n'a rapporté ni changement de vision ni photophobie à aucune de ces occasions.

Le détail des résultats est accessible sur <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01351-4>.

***À propos de l'article:**

Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy

Auteurs:

José-Alain Sahel^{1,2,3,4}, Elise Boulanger-Scemama^{3,4}, Chloé Pagot⁵, Angelo Arleo¹, Francesco Galluppi⁶, Joseph N Martel², Simona Degli Esposti⁷, Alexandre Delaux¹, Jean-Baptiste de Saint Aubert¹, Caroline de Montleau⁵, Emmanuel Gutman⁵, Isabelle Audo^{1,3}, Jens Duebel¹, Serge Picaud¹, Deniz Dalkara¹, Laure Blouin⁶, Magali Tael⁶, Botond Roska^{8,9}

Affiliations:

¹ Université de la Sorbonne, INSERM, CNRS, Institut de la Vision, Paris, France

² Department of Ophthalmology, The University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, USA

³ INSERM-Centre d'Investigation Clinique 1423, Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris, France

⁴ Département d'Ophtalmologie, Fondation Ophtalmologique Rothschild, Paris, France

⁵ Streetlab, Institut de la Vision, Paris, France

⁶ GenSight Biologics, Paris, France

⁷ NIHR Moorfields Biomedical Research Centre at Moorfields Eye Hospital and UCL Institute of Ophthalmology, London, United Kingdom

⁸ Institute of Molecular and Clinical Ophthalmology Basel, Basel, Switzerland

⁹ Department of Ophthalmology, University of Basel, Basel, Switzerland

Références:

- a. <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm>
- b. Jabs, D. A., Nussenblatt, R. B., Rosenbaum, J. T., & Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 140, 509–516 (2005).

Contacts

GenSight Biologics

Directeur Administratif et Financier
Thomas Gidoïn
tgidoïn@gensight-biologics.com
+33 (0)1 76 21 72 20

NewCap Media

Relations avec les medias
Annie-Florence Loyer
afloyer@newcap.fr
+33 (0)6 8820 35 59

LifeSci Advisors

Relations avec les Investisseurs
Guillaume van Renterghem
gvanrenterghem@lifesciadvisors.com
+41 (0)76 735 01 31

Orpheon Finance

Investisseurs Particuliers
James Palmer
j.palmer@orpheonfinance.com
+33 (0)7 60 92 77 74

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. 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. Développé dans le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), le principal produit candidat de

GenSight Biologics, LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparvovec), est actuellement en cours d'examen pour enregistrement en Europe, et en phase III préalablement au dépôt de la demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis (*Biologics License Application* [BLA]).

À propos de GS030

GS030 s'appuie sur la technologie optogénétique mise au point par GenSight Biologics, une approche innovante visant à restaurer la vision chez des patients aveugles, combinant une thérapie génique oculaire à la stimulation lumineuse de la rétine. Appliquée aux maladies causant la dégénérescence des photorécepteurs, la thérapie génique GS030-DP code une protéine photosensible (ChrimsonR-tdT) qui rend les cellules ganglionnaires de la rétine sensibles à la lumière. ChrimsonR-tdT est une channelrhodopsine activée par la lumière orange à haute intensité. Par conséquent, un dispositif de stimulation lumineuse spécifique est nécessaire pour activer la rétine traitée. Les lunettes de stimulation lumineuse GS030-MD encodent les données de la scène visuelle en temps réel et projettent sur la rétine traitée un faisceau lumineux à une fréquence et intensité spécifiques. Le traitement optogénétique GS030 requiert le port du dispositif de stimulation lumineuse afin de restaurer la fonction visuelle des patients. Avec le soutien de l'Institut de la Vision à Paris et de l'équipe du Dr. Botond Roska au Friedrich Miescher Institute à Bâle, GenSight développe son second candidat-médicament, la thérapie optogénétique combinée GS030, dans le but de restaurer la vision chez des patients souffrant de rétinopathie pigmentaire (RP). La RP est une maladie orpheline causée par plus d'une centaine de mutations dans différents gènes impliqués dans le cycle visuel. Or, la technologie optogénétique de GenSight est indépendante des mutations génétiques responsables de la maladie. Cette technologie ouvre donc la voie à d'autres applications dans des maladies de la rétine impliquant la dégénérescence des photorécepteurs, telles que la forme sèche de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA sèche ou dry-AMD).

À propos de l'optogénétique

L'optogénétique est une technique biologique combinant le transfert d'un gène codant pour une protéine photosensible dans des cellules neuronales, les rendant sensibles à la lumière, et l'utilisation d'un appareil optique et électronique (optronique) projetant de la lumière sur les cellules traitées afin de stimuler une activité neuronale. Il s'agit ainsi d'une méthode de neuromodulation pouvant être utilisée pour modifier ou contrôler individuellement l'activité de certains neurones *in vivo*, avec une extrême précision spatiale et temporelle. L'optogénétique est largement utilisée dans les laboratoires de recherche du monde entier et est une approche prometteuse dans les domaines de la cécité et des maladies neurologiques.

À propos de la rétinopathie pigmentaire

La rétinopathie pigmentaire (RP) est une famille de maladies génétiques orphelines causées par plus de 100 mutations dans différents gènes du cycle visuel. Les patients atteints de RP commencent généralement à perdre la vue à l'adolescence, jusqu'à la cécité totale vers 40 ans. La RP est la cause héréditaire de cécité la plus répandue dans les pays développés, avec une prévalence d'environ 1.5 million de personnes atteintes dans le monde. En Europe et aux Etats-Unis, entre 350 000 et 400 000 patients sont atteints de RP et, chaque année, entre 15 000 et 20 000 nouveaux patients perdent la vue. Aucun traitement curatif de la RP n'est aujourd'hui disponible.

À propos de l'étude PIONEER de Phase I/II

PIONEER est une étude clinique ouverte, multicentrique, à escalade de dose qui a pour but d'évaluer la sécurité et la tolérance de GS030 chez 12 à 18 sujets atteints de rétinopathie pigmentaire à un stade avancé. GS030 allie une thérapie génique (GS030-DP) administrée une seule fois par injection intravitréenne, avec un appareil optronique de stimulation visuelle (GS030-MD). Dans les trois premières cohortes de l'étude, les patients éligibles ont une rétinopathie pigmentaire non-syndromique à un stade avancé, avec un niveau d'acuité visuelle leur permettant seulement de percevoir la lumière (*Light Perception*) ou bien une incapacité à percevoir la lumière (*No Light Perception*). La cohorte d'extension inclura des patients avec des niveaux d'acuité visuelle leur permettant de détecter une main en mouvement (*Hand Motion*) ou de compter les doigts d'une main (*Count Fingers*).

Conformément au protocole d'étude, trois cohortes de trois sujets chacune recevront une dose croissante de GS030-DP *via* une seule injection intravitréenne dans l'œil le moins fonctionnel. Une cohorte d'extension recevra la dose tolérée la plus élevée. Entre chaque cohorte, un comité de revue des données (*Data Safety Monitoring Board*) examinera les données de sécurité de tous les sujets traités et délivrera ses recommandations avant de traiter la cohorte suivante à une dose plus élevée. Les analyses du critère principale porteront sur la sécurité et la tolérabilité du traitement à un an après injection. L'étude PIONEER est conduite dans trois centres, aux Royaume-Uni, en France, et aux États-Unis.