

GenSight Biologics annonce les données de sécurité et des signaux d'efficacité à 1 an de l'étude de Phase I/II PIONEER avec GS030, son candidat traitement optogénétique de la Rétinopathie Pigmentaire

- GS030 est sûr et bien toléré pendant au moins 1 an après injection à toutes les doses testées.
- Des signaux d'efficacité encourageants ont été observés chez certains patients.
- Recrutement en cours de la cohorte d'extension du GS030 à la dose la plus élevée de 5e11 vg par œil

Paris, France, le 13 février 2023, 07h30 CET – GenSight Biologics (Euronext : SIGHT, ISIN: FR0013183985, éligible PEA-PME) (la « **Société** »), société biopharmaceutique dédiée au développement et à la commercialisation de thérapies géniques innovantes pour les maladies neurodégénératives de la rétine et du système nerveux central, a annoncé aujourd'hui des données de sécurité favorables et des signaux d'efficacité encourageants 1 an après administration de la thérapie génique dans le cadre de l'étude de Phase I/II PIONEER évaluant GS030 pour le traitement de la rétinopathie pigmentaire (RP) chez 9 patients, avec un suivi allant jusqu'à 4 ans (n=1).

*« Alors que le critère principal de l'étude est la sécurité et la tolérance à 1 an après administration de la thérapie génique, nous avons des patients qui sont suivis depuis beaucoup plus longtemps et qui ont atteint déjà 3 voire même 4 ans après l'injection, qui continuent à montrer une bonne tolérance et sécurité, » a commenté **Élise Boulanger-Scemama, MD**, Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild, Centre d'Investigation Clinique CHNO des 15-20, et investigateur de PIONEER. "Ces résultats avec GS030 sont particulièrement encourageants et pourraient redonner de l'espoir aux patients souffrant de RP à un stade avancé de la maladie actuellement sans solution thérapeutique. »*

La RP est une maladie génétique cécitante qui touche entre 15 000 et 20 000 nouveaux patients chaque année aux États-Unis et dans l'UE pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement. PIONEER est la première étude clinique ouverte chez l'homme, multicentrique, à escalade de dose, qui a pour but d'évaluer la sécurité et la tolérance de GS030, un candidat traitement optogénétique combinant une thérapie génique basée sur un vecteur viral AAV2 (GS030-DP) et l'utilisation de lunettes de stimulation lumineuse (GS030-MD) chez des patients atteints de RP à un stade avancé de la maladie. Cette approche thérapeutique est indépendante de la mutation causale et donc applicable à potentiellement tous les patients souffrant de RP à un stade avancé de la maladie.

Trois cohortes, composées de trois patients chacune, ont reçu l'une des trois doses de GS030-DP (5e10 vg ; 1,5e11 vg ; 5e11 vg) en une seule injection intravitréenne dans l'œil le plus gravement atteint (c.à.d. l'œil le moins voyant). Le comité indépendant de surveillance et de suivi (*Data Safety Monitoring Board* ou DSMB) a examiné les données de sécurité de tous les sujets traités dans chaque cohorte et a formulé des recommandations avant le recrutement de la cohorte d'extension. Sur la base du bon profil de sécurité du GS030, le DSMB a recommandé de sélectionner la dose la plus élevée (5e11 vg) pour la cohorte d'extension pour laquelle les patients sont en cours de recrutement.

Avec un suivi allant jusqu'à 4 ans (n=1), les résultats de sécurité et de tolérance dans les trois premières cohortes terminées ont uniquement montré des événements indésirables (EI) oculaires légers et modérés (grade 1 et 2), mais aucun EI sévère (grade 3). Les EI oculaires les plus fréquents étaient une légère

inflammation intraoculaire répondant à un traitement par corticostéroïdes. L'inflammation intraoculaire est survenue chez 70 % des patients et s'est résolue sans séquelle chez tous les patients.

La première utilisation du GS030-MD a été effectuée 8 semaines après l'injection sous surveillance médicale et les lunettes de stimulation lumineuse ont été bien tolérées. Les sujets ont effectué plusieurs séances d'entraînement parallèlement aux visites prévues dans le cadre de l'étude.

Les patients de la cohorte ayant reçu la dose la plus élevée ont atteint un an après l'administration de la thérapie génique, ce qui permet d'évaluer les signaux d'efficacité à 1 an pour les 3 cohortes. Des signes encourageants d'efficacité à 1 an ont été observés chez certains patients après le traitement optogénétique GS030 avec une vision qui s'est améliorée, passant d'une capacité à percevoir la lumière avant le traitement à celle de localiser et compter des objets, avec de meilleurs résultats à la dose la plus élevée.

« *La rétinopathie pigmentaire est la maladie génétique cécitante la plus fréquente pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement. Les données de sécurité et les premiers signaux d'efficacité de notre essai PIONEER sont très encourageants et suggèrent que notre candidat traitement optogénétique pourrait offrir de l'espoir aux nombreux patients concernés,* » a déclaré **Bernard Gilly**, Co-Fondateur et Directeur Général de GenSight Biologics. « *Nous attendons avec intérêt les nouvelles données de la cohorte d'extension qui est en cours de recrutement et nous prévoyons ensuite de passer aux essais d'efficacité du GS030.* »

Contacts

GenSight Biologics

Directrice Communication Corporate
Caillet Clothilde
ccaillet@gensight-biologics.com

Taddeo

Communication et Relations Presse
Julia Friedlander-Most
julia.friedlander@taddeo.fr
+33 (0)6 83 00 97 55

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 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]). LUMEVOQ® (GS010 ; lenadogene nolparvovec), n'a été enregistré dans aucun pays à ce stade ; une demande d'autorisation de mise sur le marché est actuellement en cours d'examen par l'EMA pour le traitement de la neuropathie optique héréditaire de Leber (LHON).

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 Biologics 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 Biologics 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 constitue une approche prometteuse dans les domaines de la cécité et des maladies neurologiques.

À propos de la rétinopathie pigmentaire (RP)

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 (NCT03326336) 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*).

Trois cohortes, composées de trois patients chacune, ont reçu l'une des trois doses de GS030-DP (5e10 vg ; 1,5e11 vg ; 5e11 vg) par une seule injection intravitréenne dans l'œil le plus gravement atteint (c'est-à-dire l'œil le moins voyant). Un comité de revue des données (*Data Safety Monitoring Board, DSMB*) a examiné les données de sécurité de tous les sujets traités dans chaque cohorte et a formulé des recommandations avant le recrutement de la cohorte d'extension. Sur la base du bon profil de sécurité du GS030, le DSMB a recommandé de sélectionner la dose la plus élevée (5e11 vg) pour la cohorte d'extension, pour laquelle les patients sont en cours de recrutement. Les analyses des résultats primaires portent sur la sécurité et la tolérance avec un suivi jusqu'à 5 ans après l'injection. L'étude PIONEER est menée dans trois centres au Royaume-Uni, en France et aux États-Unis.