



**PREMIER ESSAI CLINIQUE POUR ÉVALUER L'INNOCUITÉ
DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE SPVN06 CHEZ DES
PATIENTS ATTEINTS DE RP À UN STADE AVANCÉ**

**Laure Blouin
Directrice de la Communication Médicale**

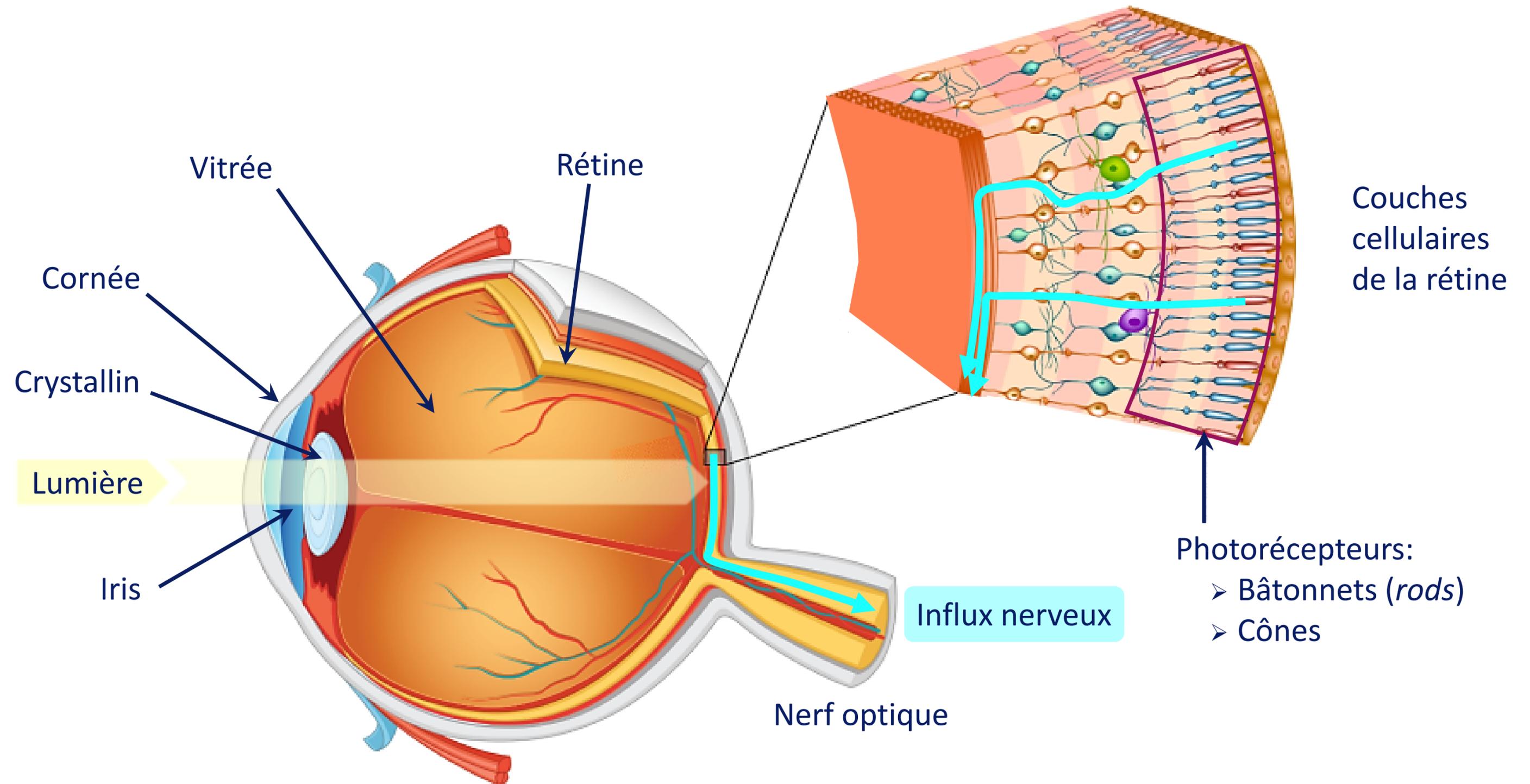
**CONGRÈS MEDICAL ANNUEL DE L'IRRP
samedi 2 juin 2023**

SparingVision

Startup de biotechnologies

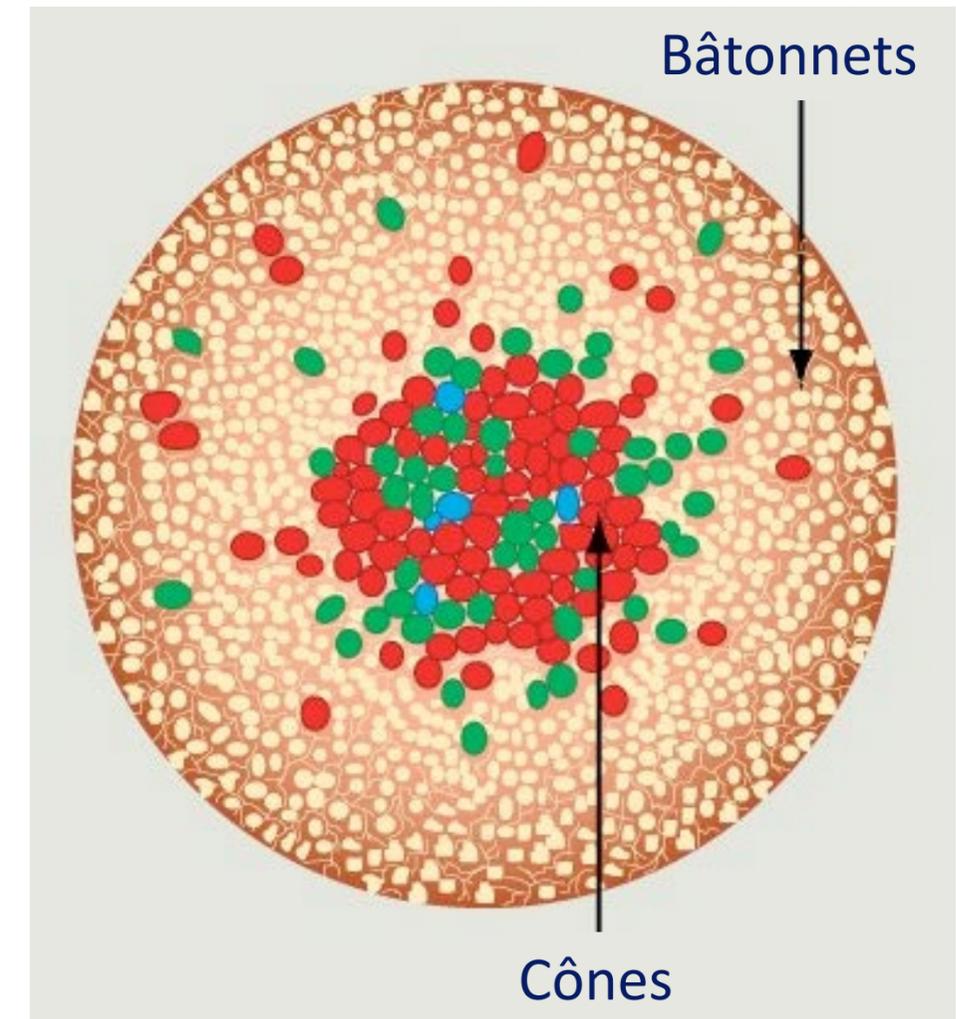
- Fondée en 2016
 - Institut de la Vision, Paris
 - Prs. José-Alain Sahel et Thierry Lévillard
- Basée en France (Paris) et aux USA (Philadelphie, PA)
- Spécialisée dans la **médecine génomique** pour les **maladies héréditaires de la rétine**
 - Thérapies géniques indépendantes du variant génétique causant la maladie
 - Correction du génome (*genome editing*) → technologie CRISP

L'Œil et La Rétine



Les Photorécepteurs

- Cellules **photosensibles** de la rétine
- Deux types de photorécepteurs:
 - **Bâtonnets**
 - Vision nocturne ou à basse lumière
 - Localisés surtout en périphérie
 - **Cônes**
 - Vision centrale = acuité visuelle
 - Vision diurne ou sous lumière artificielle
 - Perception des couleurs

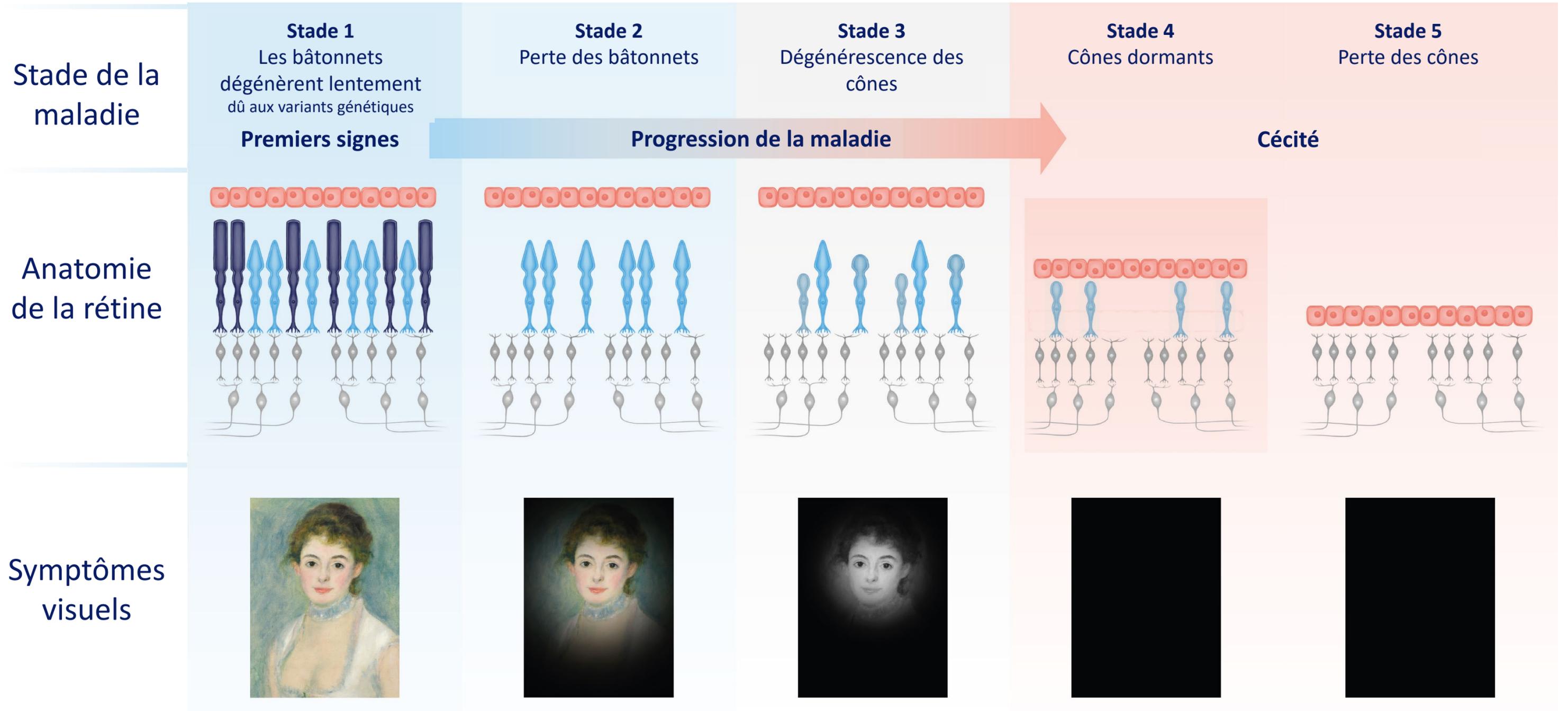


Les Dystrophies *Rod-Cone*

Maladies héréditaires de la rétine:

- Dégénérescence des bâtonnets (*rods*) due à un variant génétique
 - ↳ Perte de vision nocturne (premiers symptômes)
- Puis dégénérescence des cônes → due à la dégénérescence des bâtonnets
 - ↳ Perte de vision diurne, champ visuel se rétrécit (vision en ‘tunnel’)
 - ↳ Progression relativement lente
- Exemples: rétinite pigmentaire, amaurose congénitale de Leber (ACL)

Les Dystrophies *Rod-Cone*



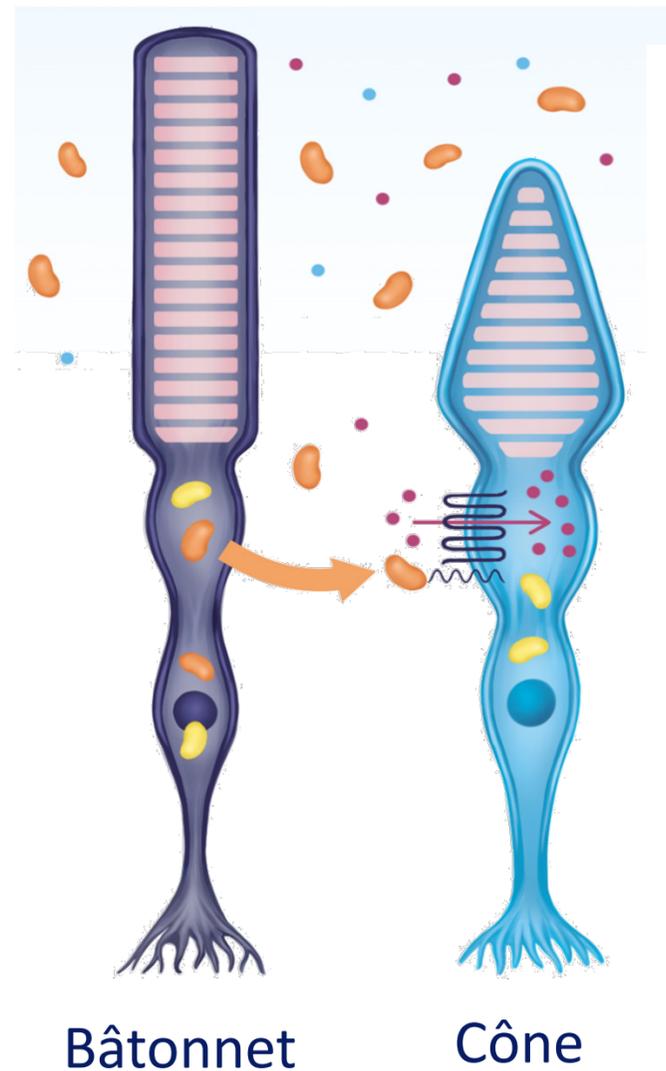
Les Dystrophies *Rod-Cone*

- Causes génétiques variées : **plus de 70 gènes différents** sont impliqués dans la rétinite pigmentaire.
- Aucun traitement disponible dans la grande majorité des cas.
- Seul Luxturna[®] est indiqué dans une forme spécifique de dystrophie *rod-cone* causée par un variant dans le gène *RPE65*
 - ↳ Première thérapie génique oculaire approuvée en 2017 par la *Food & Drug Administration*, puis en 2018 par l'Agence Européenne du Médicament.

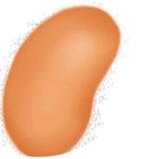
POURQUOI LES CÔNES DÉGÉNÈRENT-ILS À LA SUITE DES BÂTONNETS?
ALORS QU'ILS NE SONT PAS AFFECTÉS DIRECTEMENT PAR LE VARIANT GÉNÉTIQUE QUI
CAUSE LA DÉGÉNÉRESCENCE DES BÂTONNETS...

Les Photorécepteurs

Rétine Saine



Les bâtonnets sécrètent un **facteur trophique** appelé **RdCVF** * qui stimule le bon fonctionnement des cônes



* *rod-derived cone viability factor* (facteur de viabilité des cônes et dérivé des bâtonnets)

Les Photorécepteurs

Dystrophies Rod-Cone

1. Dégénérescence des bâtonnets

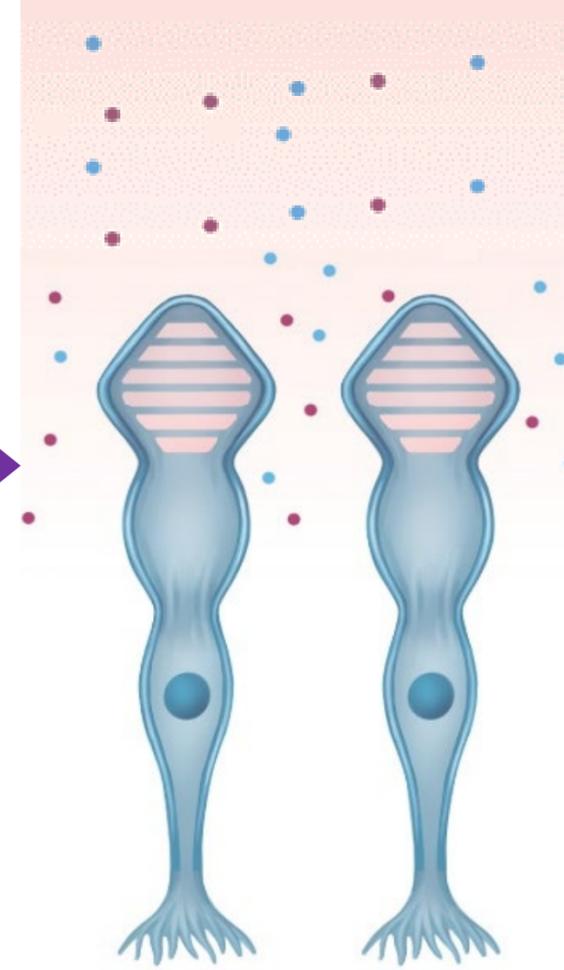


Bâtonnet

Cône

Exprimant un variant génétique délétère

2. Dégénérescence des cônes

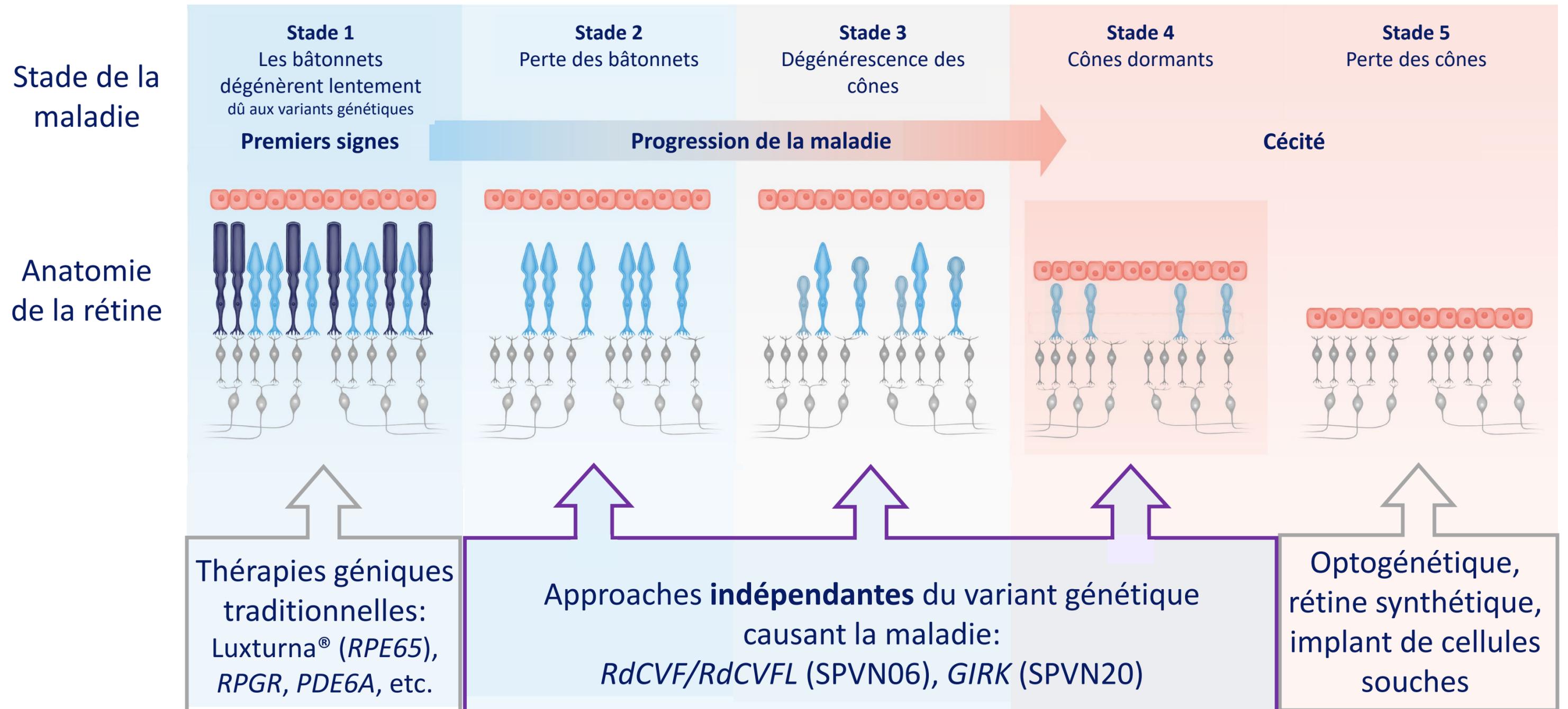


Cônes

Les bâtonnets dégénèrent petit à petit et ne sécrètent plus de **facteur trophique RdCVF** nécessaire à la survie des cônes.

- Les cônes dégénèrent à leur tour
- La perte de vision progressive est irréversible

Dystrophies *Rod-Cone*: Approches Thérapeutiques



Vers une approche thérapeutique indépendante de la cause génétique



- Seuls **2-3%** de patients peuvent bénéficier de Luxturna® (variant du gène *RPE65*).



- Les thérapies géniques « traditionnelles » en développement ne pourraient traiter que **25%** des patients.



- Une approche thérapeutique indépendante du variant génétique causant la maladie pourrait s'adresser à une **population de patients beaucoup plus importante** que la thérapie génique « traditionnelle ».

La Thérapie Génique *RdCVF/RdCVFL*
(SPVN06)

Thérapie Génique SPVN06

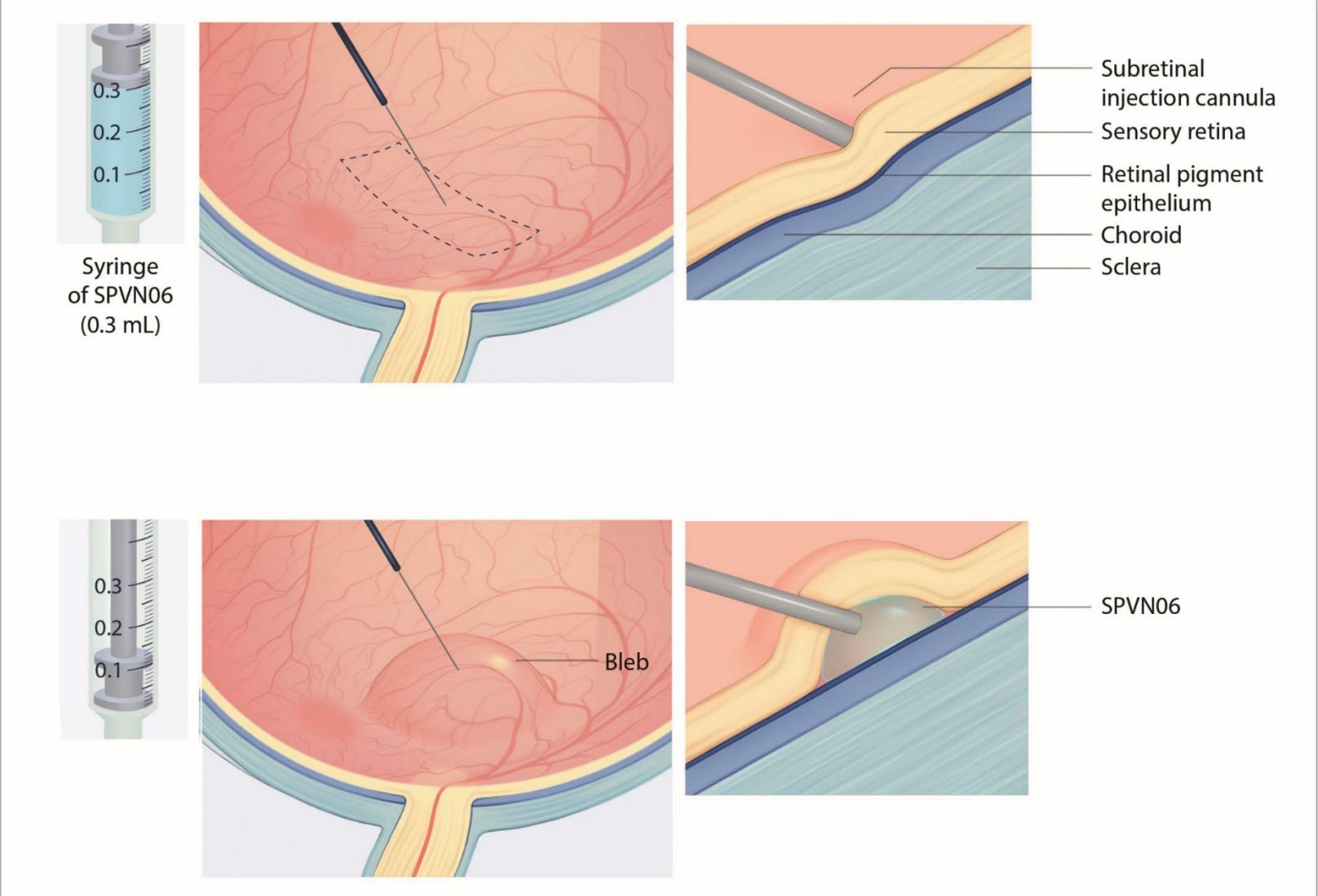
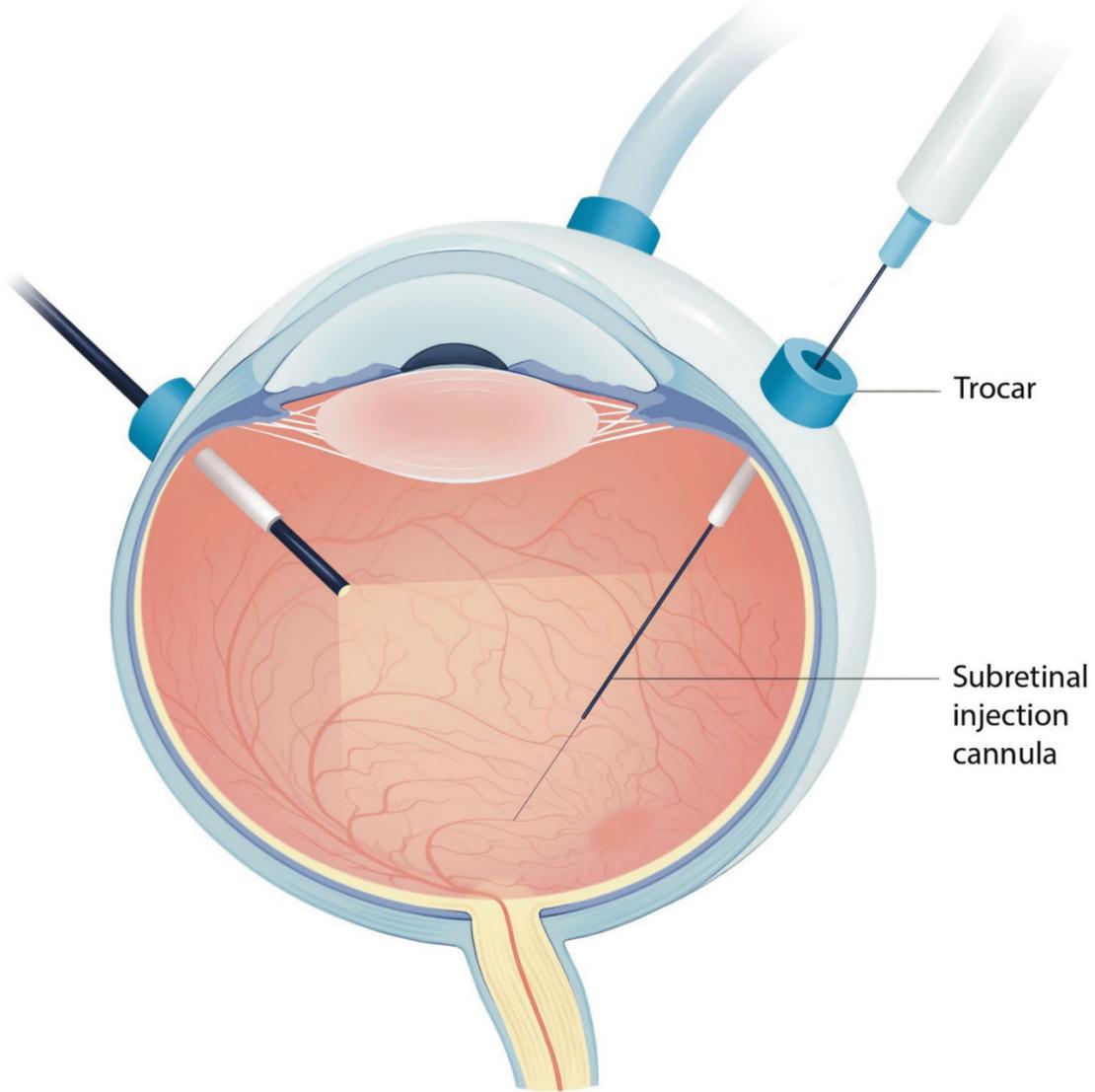
Thérapie génique indépendante du variant génétique causant la maladie

- Comprend deux gènes humains codant pour RdCVF et RdCVFL
- Empaquetés dans une enveloppe virale non-pathogène



Injection Sous-Rétinienne

Mode d'injection aussi utilisé pour l'administration de Luxturna®



Thérapie Génique SPVN06

Double mécanisme d'action:

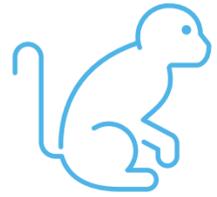
- Compenser la perte du facteur trophique RdCVF (normalement sécrété par les bâtonnets)
- Aider à combattre le stress cellulaire en augmentant la production d'enzyme antioxydante (RdCVFL)

Objectif: ralentir la perte de vision due à la dégénérescence des cônes

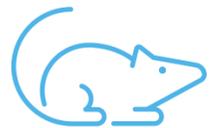
Quel que soit le variant génétique responsable de la maladie

Thérapie Génique SPVN06

Études Précliniques



- Injection sous-rétinienne de RdCVF/RdCVFL à des doses croissantes, dans l'œil de macaques non-malades :
 - Détermination de la **dose maximale tolérée** chez le primate



- L'injection sous-rétinienne de RdCVF/L dans l'œil de souris malades a montré un ralentissement de la perte de vision
 - **Preuve de concept** dans un modèle animal de la maladie

Premier Essai Clinique de SPVN06

Essai Clinique PRODYGY

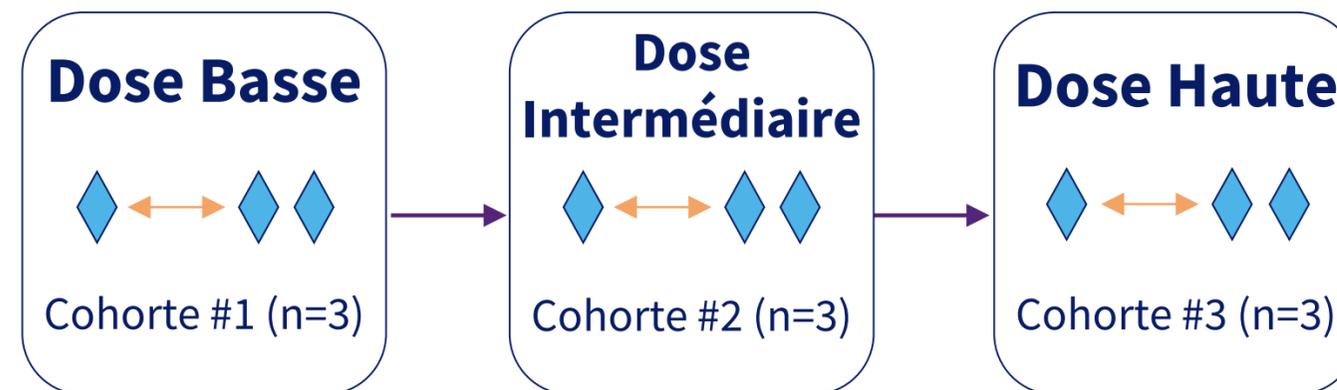
Premier essai clinique chez l'Homme:

- Phase I/II → critère principal d'évaluation = **sécurité et tolérance** de SPVN06
- Une seule injection sous-rétinienne, dans l'œil le plus affecté
- 33 patients à un stade avancé de la maladie
- Génotypes: *RHO*, *PDE6A*, ou *PDE6B*

Essai Clinique PRODYGY

Partie 1: Escalade de doses → Patients avec une RCD sévère

- 3 cohortes séquentielles de 3 patients chacune



- Évaluation de la sécurité et tolérance de chaque dose par un comité d'experts indépendant, avant de passer à la dose suivante

Essai Clinique PRODYGY

Partie 2: Extension → Patients avec une RCD intermédiaire

- 3 cohortes en parallèle
- Répartition aléatoire de chaque patient dans 1 des 3 cohortes (« randomisation »)
- 2 doses choisies parmi celles évaluées en Partie 1
- Cohorte sans traitement: groupe contrôle

Sans Traitement



Cohorte #4 (n=6)

Dose

Recommandée 1



Cohorte #5 (n=9)

Dose

Recommandée 2



Cohorte #6 (n=9)

Essai Clinique PRODYGY

Approbations réglementaires reçues :

- ✓ En France
- ✓ Aux USA

Pour plus d'informations: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05748873>

Merci de Votre Attention

