

**Informations destinées au public**

**relatives à la demande relative aux organismes**

**génétiquement modifiés (OGM) soumise en Belgique pour**

**l'emploi de l'AAVB-039 ; AAV8.ABCA4 double**

**dans le cadre de l'essai clinique 039-101**

<b>Numéro de l'essai dans l'UE</b>	2025-522207-15-01
<b>Médicament expérimental</b>	AAVB-039 ; AAV8.ABCA4 double
<b>Numéro de l'étude</b>	039-101
<b>Titre de l'étude</b>	Étude menée en ouvert, multicentrique, à dose croissante et en deux parties, suivie d'un essai contrôlé visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'une administration sous-rétinienne d'AAVB-039 chez des participants atteints de la maladie de Stargardt (STGD1) (CELESTE)
<b>Titre simplifié du protocole</b>	Étude menée en ouvert, multicentrique, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'une administration sous-rétinienne d'AAVB-039
<b>Phase de l'étude</b>	Phase 1/2
<b>Promoteur</b>	AAVantgarde Bio UK Ltd., Victoria House, Bloomsbury Square, Londres, WC1B 4DA, Royaume-Uni

**1. Description de l'organisme génétiquement modifié (OGM)**

AAVB-039 est une thérapie génique de remplacement utilisant une approche à double vecteur AAV8.ABCA4, destinée à la production de la protéine humaine ABCA4 fonctionnelle. Étant donné que la séquence d'ADN codante (*coding DNA sequence*, CDS) du gène ABCA4 est trop grande pour être empaquetée dans un seul vecteur viral adéno-associé (AAV), AAVB-039 repose sur une approche à double vecteur AAV. Cette stratégie permet de dépasser la limite de capacité d'empaquetage des vecteurs AAV individuels (< 5 kb) et d'assurer la délivrance de CDS de grande taille, en scindant la CDS en deux vecteurs distincts et produits en tant que substances médicamenteuses séparées : AAV8.5'ABCA4.N-intein (DS N-ter) et AAV8.3'ABCA4.C-intein (DS C-ter), qui sont ensuite combinées en un seul produit médicamenteux (AAVB-039). L'AAVB-039 est fabriqué conformément aux bonnes pratiques de fabrication en

vigueur, à partir de cellules HEK293 et de plasmides utilisés comme matières premières.

## **2. Nature et objectif de la dissémination volontaire prévue**

La dissémination est limitée à une utilisation dans le cadre d'un essai clinique. Tous les patients recevront une administration unique sous-rétinienne d'AAVB-0039. Cette injection sous-rétinienne sera réalisée en salle d'opération dans le cadre d'une procédure chirurgicale. La procédure d'injection sous-rétinienne sera réalisée au Jour 0. L'objectif de l'essai clinique est d'évaluer la sécurité et la tolérance d'AAVB-039 conformément au protocole de l'étude.

## **3. Cadre de la recherche et/ou du développement**

La STGD1 est une rétinopathie autosomique récessive causée par des mutations du gène ABCA4, qui code un transporteur de la famille des cassettes de liaison à l'ATP (*ATP-binding cassette*, ABC), spécifique de la rétine, situé sur le chromosome 1. La STGD1 est une maladie rétinienne héréditaire (MRH), fréquemment citée dans la littérature comme affectant environ 1 personne sur 8 000 à 10 000. Une prévalence beaucoup plus élevée (1:6 578 à 1:870) a été estimée dans des études génétiques fondées sur les fréquences de porteurs de mutations du gène ABCA4, mais ces estimations ne correspondent pas à la prévalence clinique observée. La prévalence exacte de la STGD1 liée à ABCA4 est difficile à estimer en raison de sa forte hétérogénéité phénotypique et génotypique (Cremers, 2020). L'âge d'apparition et la vitesse de progression varient considérablement : la perte de la vision centrale se manifeste généralement durant la petite enfance ou chez le jeune adulte, mais certaines personnes peuvent présenter des symptômes plus tardivement à l'âge adulte.

La recherche sera menée dans le cadre de l'étude 039-101, une étude de phase 1/2, en ouvert, à dose croissante, suivie d'un essai contrôlé. L'étude est menée conformément aux lois et réglementations locales ainsi qu'à la législation européenne applicable en matière d'essais cliniques.

### **a. Objectif**

Les principaux objectifs de l'étude sont les suivants :

- Évaluer la sécurité, la tolérance et un niveau de dose privilégié de l'AAVB-039, et
- évaluer l'efficacité de l'AAVB-039 au niveau de dose privilégié.

### **b. Conception de l'essai**

Il s'agit d'une étude de phase 1/2, menée en ouvert, multicentrique, à dose croissante et en deux parties, suivie d'un essai contrôlé visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'une administration sous-rétinienne d'AAVB-039 chez des participants atteints de la maladie de Stargardt (STGD1).

### **c. Population de l'essai**

Cette étude inclura des patients présentant une maladie de Stargardt confirmée. Environ 75 participants admissibles seront recrutés dans le monde.

#### **4. Avantages potentiels de la dissémination volontaire**

En l'absence de traitement disponible, les patients atteints de STGD1 présentent un besoin médical non satisfait. Des études pharmacologiques non cliniques ont montré qu'une seule administration sous-rétinienne d'AAVB-039 permet de reconstituer la protéine humaine ABCA4 complète dans la rétine de petits et grands animaux, y compris les macaques crabiers, dont l'œil est très similaire à l'œil humain (taille, structure et présence d'une macula).

#### **5. Évaluation des risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement liés à la dissémination volontaire**

Les principaux risques liés à l'administration sous-rétinienne sont une inflammation, conséquence de l'intervention chirurgicale, généralement contrôlée par un traitement par corticoïdes. Cet effet a été observé dans les yeux de macaques recevant soit le véhicule témoin, soit l'AAVB-039. Les effets liés à la procédure étaient comparables entre les groupes (zones de dose élevée, hyperémie conjonctivale, hémorragie rétinienne ou sous-rétinienne focale de petite taille, hémorragie des corps flottants du vitré au site d'administration de la dose) et se sont soit résorbés sans complication, soit nettement améliorés au cours de l'étude. Par ailleurs, différents niveaux de cellules dans l'humeur aqueuse et le vitré, ainsi que des phénomènes de flare, ont été observés. Ces phénomènes ont eu tendance à disparaître rapidement dans les yeux ayant reçu le véhicule témoin, tandis que dans les yeux traités par AAVB-039, ils ont persisté plus longtemps de manière dose-dépendante, avec une amélioration progressive : seuls de faibles niveaux de cellules vitréennes ont été observés dans les yeux traités par AAVB-039 à la Semaine 13, et des niveaux résiduels ont été observés chez un animal par niveau de dose à la fin de l'étude. Des signes d'inflammation du segment postérieur (p. ex., gaine périvasculaire et foyers choroïdiens sous-rétiniens gris à blanc) ont également été observés dans les yeux traités par AAVB-039, principalement à forte dose, et ont été contrôlés avec succès par un traitement corticoïde. L'inflammation globale des segments antérieur et postérieur a été maîtrisée grâce à un traitement anti-inflammatoire.

La thérapie génique utilisant AAV ne peut pas se répliquer, compte tenu de la conception du vecteur. Par conséquent, le risque potentiel pour la santé humaine et l'environnement lié à la dissémination volontaire est considéré comme faible.

#### **6. Mesures proposées pour limiter les risques potentiels, contrôler et assurer le suivi de la dissémination volontaire**

Les professionnels de santé et le personnel de l'étude seront formés aux bonnes pratiques de sécurité à appliquer lors de la manipulation, de l'administration et de

l'élimination de l'AAVB-039. Compte tenu de la voie d'administration, le médicament expérimental ne quittera pas l'hôpital et sera conservé et préparé dans la pharmacie de l'hôpital avant son administration au bloc opératoire.

Les professionnels de santé porteront des vêtements de protection lors de l'administration du traitement, disposeront de l'équipement nécessaire pour nettoyer en toute sécurité les déversements et élimineront correctement les déchets médicaux.

L'AAVB-039 sera expédié aux centres de l'essai conformément aux recommandations standard relatives au transport sécurisé des thérapies géniques expérimentales. Tous les traitements de l'étude doivent être conservés dans un endroit sécurisé et surveillé, conformément aux conditions de stockage indiquées sur l'étiquette, avec un accès strictement réservé au personnel autorisé du centre.

## 7. Conduite de l'étude en Belgique

### a. Centres participants en Belgique :

<b>Nom de l'organisation :</b>	Universitair ziekenhuis Gent (Hôpital universitaire de Gand)
<b>Adresse :</b>	Corneel Heymanslaan 10, 9000 Gand (Belgique)
<b>Personne à contacter :</b>	Bart Peter Leroy, MD, PhD E-mail : ( <a href="mailto:Bart.leroy@uzgent.be">Bart.leroy@uzgent.be</a> ) Tél. : +32 9 332 63 44

Nombre prévu de patients inclus en Belgique : 3

Date prévue de début de l'étude en Belgique : 19 mai 2026

Date prévue de fin de l'étude en Belgique : 19 mai 2032