

## **THÉMATIQUE N°3**

**Titre du projet :** Etude comparative de la biodistribution des Adeno Associated Virus (AAV) recombinants de différents sérotypes utilisés en thérapie génique

### **Rationnel et objectifs**

Les vecteurs viraux de transfert de gènes dérivés d'Adéno-Associated Virus (AAV) recombinants sont devenus les systèmes vecteurs les plus utilisés en clinique humaine pour les stratégies de thérapie génique in vivo. Les résultats récents obtenus pour certaines formes génétiques de l'amaurose de Leber (e.g déficit en RPE 65) ou pour l'hémophilie B confortent cette situation.

Pour autant, sur le plan réglementaire, les données pré cliniques requises par les agences réglementaires avant la mise en œuvre de ces produits de thérapie génique chez l'homme sont basées sur la considération que toute nouvelle construction doit faire l'objet d'une évaluation complète, incluant une étude de biodistribution chez l'animal.

Une réflexion est engagée au niveau européen et international (par l'intermédiaire de l'International Pharmaceutical Regulators Forum IPRF) pour assouplir cette position et permettre que des données précliniques obtenues avec un sérotype donné d'AAV recombinant porteur d'un transgène particulier puissent être utilisées pour un AAV du même sérotype porteur d'un génome recombinant différent. La biodistribution de ces vecteurs est en effet essentiellement liée à la structure de la capside virale et non au transgène.

Cette position s'inscrit dans un effort de restriction de l'utilisation d'animaux expérimentaux, dans un souci de meilleure gestion des crédits de recherche et dans une optique de partage de bases de données pré cliniques.

Il est cependant important de définir des paramètres standards de biodistribution des sérotypes d'AAV recombinants les plus utilisés actuellement en clinique humaine qui serviront de base à cette nouvelle approche réglementaire. Ces paramètres seront idéalement définis dans une étude qui utilisera en parallèle des AAV de sérotypes différents porteurs du même transgène, fabriqués selon un processus identique cliniquement pertinent et administrés par des voies identiques et représentatives des études cliniques réalisées chez l'homme.

Idéalement, ces études seront menées avec un système d'assurance qualité permettant la traçabilité et la validation des données obtenues, par exemple en conformité avec les BPL.

### **Résultats attendus pour l'ANSM**

Les données obtenues au terme de cette étude pourront être mises à disposition des investigateurs, des promoteurs et des agences réglementaires.

Elles pourront servir de base à une discussion plus approfondie entre autorités réglementaires mondiales et permettront de consolider la position de la France comme leader dans l'évaluation des essais cliniques de thérapie génique.