

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 9 octobre 2024

## **AVIS**

### **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail**

**relatif à l'élaboration de lignes directrices pour l'évaluation des risques  
environnementaux liés à la dissémination volontaire de médicaments à usage  
humain ou vétérinaire contenant des organismes génétiquement modifiés ou  
consistant en de tels organismes**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.*

*L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont publiés sur son site internet.*

---

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) s'est autosaisie le 26 septembre 2022 pour l'élaboration de lignes directrices pour l'évaluation des risques environnementaux liés à la dissémination volontaire de médicaments à usage humain ou vétérinaire contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes.

## 1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2022, conformément à l'ordonnance n°2021-1325 du 13 octobre 2021 et au décret n° 2021-1905 du 30 décembre 2021, l'Anses reprend les missions du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) concernant l'évaluation des risques pour l'environnement et la santé publique de l'ensemble des utilisations de biotechnologies en milieu ouvert, qu'il s'agisse de plantes, d'animaux, de micro-organismes, ou de médicaments.

Ces missions comprennent l'évaluation des risques environnementaux (ERA – *Environmental risk assessment*) liés à la dissémination volontaire de médicaments à usage humain ou vétérinaire contenant des OGM ou consistant en de tels organismes.

Des documents guides et des documents de réflexion relatifs à l'ERA des médicaments OGM sont disponibles à l'échelle communautaire, permettant notamment aux pétitionnaires d'identifier les éléments nécessaires à la constitution de leur dossier et au respect de la méthodologie attendue notamment par l'Agence Européenne du médicament (EMA).

En complément de ces documents, des formulaires simplifiés (*common application forms*) ont également été élaborés au niveau de l'Union européenne et approuvés au niveau national, notamment pour les demandes d'autorisation liées à certaines catégories de médicaments OGM à usage humain.

Cependant, ce corpus de documents encadrant l'évaluation des risques liés à la dissémination volontaire d'OGM dans l'environnement restant assez général et non contraignant. Aussi, l'Anses a décidé de s'autosaisir (cf. décision en **Annexe I**) afin de mener une réflexion ayant pour objectif d'établir une grille d'évaluation la plus complète possible, et adaptée à chaque type de produit et aux possibilités techniques actuelles.

Les lignes directrices de l'Anses associées à ces grilles d'évaluation ont vocation à être applicables aux différents types de dossiers de demande d'autorisation associée à la dissémination volontaire de médicaments à usage humain ou vétérinaire contenant des OGM ou consistant en de tels organismes, en portant une attention particulière aux méthodes d'analyse attendues en support à l'ERA.

Le champ d'application de ces lignes directrices concerne les risques pour la santé (hors organisme bénéficiaire du médicament) et l'environnement associés à l'utilisation de médicaments à usage humain ou vétérinaire contenant des OGM ou consistant en de tels organismes. Les risques concernant la sécurité du patient ou des animaux traités par ce type de médicaments ne relèvent pas de l'ERA et ne sont ni abordés dans le présent avis, ni concernés par ces lignes directrices.

Il est rappelé par ailleurs que le rapport d'évaluation globale (*assessment report* – AR) du dossier de demande d'autorisation, comprenant la partie relative à l'ERA, est élaboré sous la responsabilité de l'EMA au niveau européen, et que l'évaluation, l'autorisation et la gestion des produits de santé en France, lorsqu'elles ne relèvent pas d'une procédure centralisée, sont sous la responsabilité de l'ANMV pour les médicaments vétérinaires et de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) pour les médicaments à usage humain.

Les types de demandes d'autorisation de médicaments contenant des OGM concernées par l'évaluation des risques environnementaux sont les suivantes :

- demande centralisée d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicament contenant des OGM ou consistant en de tels organismes au titre du règlement (CE) n°726/2004 (médicament à usage humain), du règlement (UE) n°2019/6 (médicament vétérinaire) et la directive 2001/18/CE ;
- demande d'essai clinique de médicament vétérinaire contenant des OGM ou consistant en de tels organismes réalisé sur le territoire national, conformément aux articles R533-8 et R533-22 du Code de l'environnement ;
- demande d'autorisation d'accès précoce (AAP) ou compassionnel (AAC) à un médicament à usage humain contenant des OGM ou consistant en de tels organismes ;
- demande d'autorisation de médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement (MTI-PP), conformément à l'article R533-49 du Code de l'environnement ;
- demande d'utilisation d'OGM en milieu confiné, en cas de doute sur la possible dissémination dans l'environnement émis par le CEUCO<sup>1</sup>.

L'application des présentes lignes directrices vise donc à être limitée aux cas mentionnés ci-dessus, pour lesquels un avis de l'Anses est requis. A ce titre, l'Anses rappelle que dans ce cadre, seule une partie des dossiers de demande d'autorisation (dédiée à l'évaluation du risque environnemental) lui est transmise.

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'Anses a confié l'instruction de cette saisine au groupe de travail (GT) *ad hoc*, nommé ci-après GT « LD-MED-OGM », rattaché au comité d'experts spécialisé (CES) « Biotechnologies » (BIOTECHS) depuis le 1<sup>er</sup> février 2024. Le CES BIOTECHS est chargé d'endosser l'ensemble des travaux. Les travaux d'expertise relèvent également des domaines de compétences du GT « Biotechnologie » (BIOT – jusqu'en janvier 2024).

Les travaux d'expertise du GT LD-MED-OGM ont été soumis au GT BIOT les 16 novembre 2022, 16 mars 2023 et 13 avril 2023, et examinés par le CES BIOT le 11 mars 2024 et validés par ce CES le 9 avril 2024.

L'expertise collective a été conduite en se basant sur les documents guides et les documents de réflexion disponibles au niveau national et européen, sur les avis et commentaires des dossiers de demandes d'autorisation émis précédemment par le HCB et l'Anses, ainsi que par les autres États membres de l'Union européenne, et sur les avis et commentaires formulés par l'EMA sur ces mêmes dossiers.

Pour compléter cette analyse, le GT LD-MED-OGM a jugé nécessaire de mener des auditions auprès d'agents ou représentants des agences ou comités d'évaluation (ANMV, ANSM, CEUCO), et parties prenantes identifiées comme étant dans le périmètre de cette autosaisine. Les personnes auditionnées sont listées en **Annexe II**.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

<sup>1</sup> CEUCO : Comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM, rattaché au Ministère chargé de la recherche

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet :  
<https://dpi.sante.gouv.fr/>.

### 3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT ET DU CES

#### 3.1. Méthodologie de travail

L'objectif de ce travail est d'apporter des précisions sur les requis et de formuler des recommandations sur les données à fournir par le pétitionnaire dans le cadre de l'évaluation des risques pour la santé et l'environnement relative à des demandes d'autorisation de médicaments à usage humain ou vétérinaire contenant des OGM ou consistant en de tels organismes.

Afin d'établir des lignes directrices relatives à l'évaluation des risques environnementaux associés à la dissémination volontaire de médicaments contenant des OGM, le GT LD-MED-OGM a dans un premier temps constitué et analysé un corpus documentaire réunissant l'ensemble des documents réglementaires et documents guides en lien avec sa thématique de travail et dont il avait connaissance. Le corpus documentaire ainsi constitué est présenté en **Annexe III**. Cette annexe précise notamment les champs d'application respectifs des documents analysés, ainsi qu'une gradation de leur intérêt ou importance dans le périmètre ou l'établissement du dossier de l'évaluation des risques environnementaux (ERA - *Environmental risk assessment*).

Suite à l'analyse du corpus documentaire, le GT LD-MED-OGM a décidé de fonder ses lignes directrices et recommandations sur :

- les « *Common application forms* » mis à disposition par la Commission européenne pour les médicaments à usage humain (vecteurs viraux génétiquement modifiés (GM), vecteur viraux adéno-associés (AAV) GM, cellules GM) ;
- l'Annexe IIIA de la Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil pour les médicaments vétérinaires.

En complément du corpus documentaire précédemment établi, le GT LD-MED-OGM s'est appuyé, pour établir ses recommandations, sur les dossiers précédemment traités par le HCB et par le GT BIOT de l'Anses en considérant leur contenu et les commentaires émis lors de leur évaluation. Lorsque des informations étaient disponibles, les commentaires émis par d'autres États membres de l'Union européenne et émis par l'Agence européenne du médicament (EMA) ou la réponse des pétitionnaires à ces commentaires ont été pris en compte.

Afin de compléter son analyse, le GT LD-MED-OGM a également conduit deux séries d'auditions, dont les objectifs principaux étaient :

- pour la première série d'auditions, de s'assurer de la complétude et de la portée des documents réunis au sein du corpus documentaire, et de comprendre les éventuelles spécificités des différents types de dossiers pouvant être soumis à l'Anses pour évaluation ;
- pour la seconde série d'auditions, de s'assurer de la pertinence et de la faisabilité des recommandations émises par le GT.

Les trames et comptes rendus d'auditions, présentés en accord avec les personnes auditionnées, sont disponibles en **Annexe IV**.

Enfin, une demande a été adressée au *Focal Point Network*<sup>2</sup> de l'EFSA, qui l'a relayée auprès de l'ensemble des institutions de son réseau, afin d'identifier si des démarches similaires de réflexion ou de rédaction de lignes directrices relatives aux médicaments contenant des OGM auraient pu être menées, et le cas échéant, prises en compte dans le cadre de ces travaux.

La demande suivante a ainsi été transmise au *Focal Point Network* de l'EFSA : « *According to Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms, EU member states are given the opportunity to communicate comments to the EMA on the environmental risk assessment report provided by companies willing to place medicinal products containing GMOs on the market. In this context, the French agency for food, environmental and occupational health and safety is willing to elaborate guidelines to ease the management of these dossiers and complete the available EMA guidelines with technical requirements. We thus would like to know if other EU countries have conducted a similar approach, or refer to guidelines other than the ones provided by the EMA to applicants in order to formulate their comments.* »

Les réponses reçues à cette demande ont indiqué ne pas avoir mené de réflexion similaire à celle menée par le GT LD-MED-OGM, et ne se fonder que sur les *Common application forms* et les lignes directrices européennes déjà identifiées par le GT. La demande transmise ainsi que les pays consultés sont rapportés en **Annexe V**.

### **3.2. Lignes directrices relatives à l'évaluation des risques environnementaux associés à la dissémination volontaire de médicaments contenant des OGM ou consistant en de tels organismes**

Les lignes directrices élaborées par le GT LD-MED-OGM pour différents types de médicaments contenant des OGM ou consistant en de tels organismes, et le cas échéant une justification relative à ces demandes de précisions ou recommandations, sont placées en annexe du présent avis :

<b>Lignes directrices du GT LD-MED-OGM</b>	<b>Annexes</b>
Lignes directrices relatives à l'évaluation des médicaments à usage humain contenant des vecteurs viraux répliatifs génétiquement modifiés	<b>Annexe VI</b>
Lignes directrices relatives à l'évaluation des médicaments à usage humain contenant des vecteurs viraux adéno-associés génétiquement modifiés	<b>Annexe VII</b>
Lignes directrices relatives à l'évaluation des médicaments à usage humain contenant des cellules génétiquement modifiées	<b>Annexe VIII</b>
Lignes directrices relatives à l'évaluation des médicaments vétérinaires contenant des organismes génétiquement modifiés	<b>Annexe IX</b>

<sup>2</sup> L'EFSA dispose dans chaque État membre d'un point focal national (National focal point, FP), le plus souvent placé auprès de l'agence nationale d'évaluation des risques. Les points focaux servent d'interface entre l'EFSA et les autorités nationales en charge de la sécurité des aliments, les instituts de recherche et autres parties prenantes.

Le GT LD-MED-OGM rappelle en particulier les points suivants.

- Concernant l'éventuelle **intégration du virus parental dans le génome** du patient ou des animaux, le GT LD-MED-OGM considère que la connaissance de cette caractéristique est nécessaire pour évaluer la capacité et la facilité de dissémination de l'OGM, en particulier en cas de co-infection avec d'autres virus avec lesquels une recombinaison serait possible, et devrait être contenue dans l'ERA.
- Concernant la **contamination des médicaments par des virus compétents pour la réplication** (incluant l'émergence de virus compétents pour la réplication durant le processus de production), les pétitionnaires fournissent de manière générale, lorsqu'applicable, une revue de la littérature sans réelle évaluation dans le contexte du médicament OGM. Le GT LD-MED-OGM propose qu'une réflexion élargie soit menée avec les instances françaises et européennes en charge de l'évaluation de ces médicaments pour définir les tests adéquats à effectuer, au regard de l'importance de cette question et du nombre croissant de patients ou d'animaux traités par des vecteurs viraux génétiquement modifiés.
- Concernant la **caractérisation moléculaire du vecteur clinique**, le GT LD-MED-OGM confirme l'importance de renseigner une analyse moléculaire effectuée sur l'intégralité du génome et permettant d'évaluer sa stabilité. Il s'agit de s'assurer que des modifications du génome viral, notamment celles qui pourraient affecter les propriétés biologiques du virus, ne sont pas apparues. Un séquençage au seul niveau du site d'ingénierie génétique serait ainsi considéré insuffisant. Le GT recommande également que toutes les modifications du génome viral, attendues ou non, pouvant affecter la virulence du virus, soient particulièrement commentées, ces dernières pouvant conduire à une évolution du risque de dissémination.
- Concernant la **biodistribution et l'excrétion du vecteur clinique**, le GT LD-MED-OGM recommande, en plus de la détection d'acides nucléiques du vecteur clinique, la recherche de particules infectieuses pour évaluer le risque de dissémination. Dans tous les cas, la spécificité et la sensibilité des tests utilisés devront être précisées.
- Le GT LD-MED-OGM confirme la nécessité d'une évaluation du risque de **transmission verticale**.

Enfin, le GT LD-MED-OGM rappelle que des mesures de minimisation des risques identifiés au cours de l'évaluation doivent être proposées et les délais d'application de ces mesures renseignés.

### 3.3. Prise en compte des discussions tenues lors des auditions

Les projets de lignes directrices élaborées par le GT LD-MED-OGM ont fait l'objet, au cours d'une série d'auditions, d'échanges avec les différentes parties sollicitées. Ces auditions ont été prises en compte pour la finalisation de certaines recommandations faisant l'objet du présent avis.

- Concernant les données relatives à l'absence de **contamination des lots libérés par des virus compétents pour la réplication**, les auditions ont permis d'identifier que les limites maximales de particules virales répliquatives devaient être précisées dans les spécifications de libération des lots. En conséquence, le GT LD-MED-OGM demande, pour les médicaments à usage humain, la fourniture dans l'ERA des méthodes de

détection et des limites maximales de contamination par des particules virales répliquatives lors de la libération des lots.

- Concernant la **caractérisation moléculaire des vecteurs cliniques**, il est apparu lors de ces auditions que bien que certains acteurs ou agences ne considèrent pas que la demande d'un séquençage complet du génome soit toujours nécessaire, ce dernier est à ce jour facilement réalisable par les pétitionnaires, voire déjà mis en place. Le GT LD-MED-OGM, estimant que sa demande était toujours justifiée dans le cadre de l'ERA, tant pour les médicaments à usage humain que pour les médicaments vétérinaires, a décidé de maintenir cette recommandation dans ses lignes directrices.
- Concernant l'évaluation de **la stabilité et le séquençage des vecteurs cliniques**, le GT LD-MED-OGM demande que la stabilité du génome soit analysée, par séquençage du virus GM, sur un nombre de passages pertinent par rapport à la dimension des lots de semences et au moins équivalent au nombre maximal de passages de la souche mère. En cas de nombre inférieur, le nombre de passages devra être justifié par le pétitionnaire. Le GT LD-MED-OGM convient, comme les acteurs auditionnés, qu'un séquençage du virus GM avant libération des lots est peu réaliste.
- Concernant la description de la **potentielle intégration dans le génome humain du virus parental**, cette demande a été jugée lors d'une audition comme moins pertinente pour l'évaluation des risques liés à la dissémination de l'OGM (les aspects relatifs à la sécurité du patient étant évalués par ailleurs par l'ANSM). Le GT LD-MED-OGM considérant néanmoins qu'une intégration dans le génome pourrait avoir des conséquences différées en matière de dissémination par recombinaison avec d'autres vecteurs viraux ou complémentation, et qu'une telle demande ne posant pas de question de faisabilité, a maintenu celle-ci.
- Enfin, concernant la mise en parallèle et comparaison, pour les médicaments vétérinaires, des **zones de répartition du virus et des zones d'élevage des espèces cibles et non-cibles**, une personne auditionnée indique que cette recommandation n'est pas réalisable. Le GT LD-MED-OGM considère qu'il s'agit d'une demande générale, dont le niveau de précision dépendra des données disponibles dans la littérature (sans qu'il ne soit demandé au pétitionnaire la production de données expérimentales). Le GT choisit donc de maintenir cette recommandation.

### 3.4. Conclusions du GT LD-MED-OGM et du CES BIOTECHS

En conclusion, le GT LD-MED-OGM et le CES BIOTECHS rappellent que l'élaboration de ces lignes directrices vise à préciser les informations, adaptées à chaque type de produit et aux possibilités techniques actuelles, exigées par les collectifs d'experts dans le cadre de l'évaluation des risques pour la santé et l'environnement. L'objectif de ce travail étant d'assurer un traitement rigoureux et homogène de chaque type de dossiers de demandes d'autorisation de médicaments OGM ou consistant en de tels organismes soumis à l'évaluation de différents collectifs d'experts.

Le GT et le CES renvoient aux annexes VI à IX dans lesquelles sont contenues ses lignes directrices et ses recommandations en matière d'évaluation des risques environnementaux associés à la dissémination de médicaments contenant des OGM.

Le GT et le CES recommandent également que ces lignes directrices soient régulièrement actualisées afin de prendre en compte d'une part les nouveaux types de médicaments OGM

pouvant apparaître sur le marché, et d'autre part les potentielles évolutions techniques dans l'évaluation de ces médicaments.

Le GT et le CES recommandent enfin qu'un travail similaire puisse être mené sur l'évaluation des « plateformes technologiques » (c'est-à-dire un même vecteur, auquel une séquence d'intérêt à visée médicale est ajoutée), tant pour les médicaments vétérinaires (pour lesquels une certification de la plateforme est possible au niveau européen depuis l'adoption du règlement délégué (UE) 2021/805<sup>3</sup>) que pour les médicaments à usage humain, et que des réflexions puissent être menées ou poursuivies à l'échelle communautaire sur les aspects les plus critiques de l'évaluation des médicaments contenant des OGM ou consistant en de tels organismes.

#### 4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'expérience acquise par l'Anses depuis que lui ont été confiées les missions relatives à l'évaluation des risques environnementaux associés à la dissémination de médicaments contenant des OGM au 1<sup>er</sup> janvier 2022 a mis en évidence l'utilité de mener une réflexion sur les données attendues et les moyens techniques les plus appropriés pour les produire, dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché relatives à des médicaments contenant des OGM ou consistant en de tels organismes. C'est l'objectif des lignes directrices élaborées dans le cadre de cet avis que d'explicitier ces éléments.

L'agence indique que ces lignes directrices vont être utilisées dans le cadre des expertises de l'Anses, lorsqu'elle est sollicitée pour avis consultatif relatif à l'évaluation des risques associés à la dissémination de médicaments contenant des OGM ou consistant en de tels organismes. Elle rappelle que le résultat de telles expertises s'intègre dans une évaluation du médicament qui prend en compte d'autres éléments, comme la balance bénéfice-risque associée au besoin de l'utilisation clinique de ce médicament. L'intégration est réalisée par les agences du médicament responsables de l'autorisation de ces produits de santé.

L'Anses endosse les conclusions du GT « LD-MED-OGM » et du CES « Biotechnologies », tout en rappelant que ces lignes directrices ne revêtent pas, sauf lorsqu'elles reprennent un requis existant, de caractère réglementaire. Elles constituent un guide de conduite de l'expertise et permettent donc aux pétitionnaires d'avoir connaissance des éléments qui sont recommandés pour documenter et apprécier au mieux les risques environnementaux. Aussi, une note de bas de page vient préciser dans les annexes correspondantes le statut juridique qui est attaché à ces lignes directrices.

Comme mentionné ci-dessus, certaines recommandations des experts ne constituent pas, à ce jour, des requis en matière d'évaluation des risques environnementaux des médicaments OGM. Il s'agit notamment des recommandations relatives, pour le médicament humain, à l'intégration dans le génome humain du virus parental, évaluées actuellement uniquement sous le prisme de la sécurité du patient, et pour le médicament vétérinaire, au séquençage complet du génome du vecteur clinique, et à la mise en parallèle des zones de répartition du virus et des zones d'élevage des espèces cibles et non-cibles. Nonobstant l'absence

---

<sup>3</sup> Règlement délégué (UE) 2021/805 de la Commission du 8 mars 2021 modifiant l'annexe II du règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil. Dans ce règlement, le cas spécifique des plateformes vaccinales est défini comme « une collection de technologies qui ont en commun d'utiliser un porteur ou un vecteur de base qui est modifié à l'aide d'un antigène ou d'un ensemble d'antigènes différent pour chaque vaccin dérivé de la plateforme ».

d'exigence explicite, l'agence encourage les pétitionnaires à documenter les éléments correspondants afin d'accroître la robustesse de leur évaluation de risque.

A l'occasion de l'émission de ces lignes visant à faciliter la démarche d'expertise et le traitement des dossiers, l'Anses rappelle que, dans le cadre d'une demande centralisée d'autorisation de mise sur le marché, le contenu des modules dédiés aux risques liés à la dissémination d'organismes génétiquement modifiés doivent être autoportants, ne pas renvoyer aux autres parties du dossier, et que toute donnée relative à l'évaluation des risques associés à une telle dissémination doit donc y être reportée.

En matière d'actualisation, l'Anses soutient la volonté du collectif d'expertise de procéder périodiquement à la revue de ces lignes directrices, à la lumière des avancées scientifiques, techniques et technologiques, ainsi que de l'éclairage sur les aspects accessibilités et utilités de ces éléments dans l'instruction des dossiers.

De plus, l'Anses s'investira dans toute démarche, nationale ou européenne, visant à améliorer ou harmoniser l'évaluation des risques pour l'environnement associés à la dissémination de médicaments contenant ou consistant en des OGM. Des besoins en la matière sont patents, notamment au regard du développement potentiel d'un nombre accru de médicaments issus des biotechnologies, de la question de leur effets directs ou indirects sur l'environnement, notamment en thérapie génique et cellulaire.

Dans le cadre du développement des nouvelles techniques génomiques, l'Anses appelle de plus à un dialogue renforcé sur ces thématiques tant au niveau national, qu'au niveau européen, à l'image du groupe de travail piloté par la Commission européenne ayant abouti pour les médicaments à usage humain à l'élaboration des formulaires communs de soumission de demande de mise sur le marché (« *Common application forms* »). L'agence encourage, entre autres, à mettre en œuvre, pour les médicaments vétérinaires, une démarche analogue à celle qui a été menée pour les médicaments humains.

Pr. Benoît Vallet

## MOTS-CLÉS

Ligne directrice, risque environnemental, médicament, OGM, vétérinaire, vecteur viral, vaccin  
*Guideline, environmental risk, GMO, veterinary, viral vector, vaccine*

## CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2024). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'élaboration de lignes directrices pour l'évaluation des risques environnementaux liés à la dissémination volontaire de médicaments à usage humain ou vétérinaire contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes. (saisine 2022-AUTO-0167). Maisons-Alfort : Anses, 76 p.

## ANNEXE I – DECISION D'AUTOSAISINE



Décision n° 2022-162

### AUTOSAISINE

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses),

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 1313-3 conférant à l'Anses la prérogative de se saisir de toute question en vue de l'accomplissement de ses missions,

#### Décide :

**Article 1<sup>er</sup>** : L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail se saisit afin de réaliser une expertise dont les caractéristiques sont listées ci-dessous.

#### 1.1 Thématiques et objectifs de l'expertise

Elaboration de lignes directrices de l'Anses relatives à l'évaluation des risques environnementaux liés à la dissémination volontaire de médicaments à usage humain ou vétérinaire contenant des organismes génétiquement modifiés ou consistant en de tels organismes.

#### 1.2 Contexte de l'autosaisine

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2022, conformément à l'ordonnance n°2021-1325 du 13 octobre 2021 et au décret n° 2021-1905 du 30 décembre 2021, l'Anses reprend les missions du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) concernant l'évaluation des risques pour l'environnement et la santé publique de l'ensemble des utilisations de biotechnologies en milieu ouvert, qu'il s'agisse de plantes, d'animaux, de micro-organismes, ou de médicaments. Ces missions comprennent notamment l'évaluation des risques environnementaux (ERA – *Environmental risk assessment*) liés à la dissémination volontaire de médicaments à usage humain ou vétérinaire contenant des OGM ou consistant en de tels organismes. A ce titre, l'Anses peut donc dorénavant être saisie pour avis :

- par la DGPR, l'ANSM ou l'ANMV, dans le cadre d'une demande centralisée d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de médicament contenant des OGM ou consistant en de tels organismes au titre du règlement (CE) n°726/2004, du règlement (UE) n°2019/6 et de la directive 2001/18/CE ;
- par l'ANMV, dans le cadre d'une demande d'essai clinique de médicament vétérinaire contenant des OGM ou consistant en de tels organismes réalisé sur le territoire national, conformément aux articles R533-8 et R533-22 du Code de l'environnement ;
- par l'ANSM, dans le cadre d'une demande nationale d'autorisation d'accès précoce (AAP) ou compassionnel (AAC) à un médicament à usage humain contenant des OGM ou consistant en de tels organismes ou d'autorisation de médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement (MTI-PP), conformément à l'article R533-49 du Code de l'environnement.

Concernant l'évaluation des risques environnementaux, le règlement (CE) n°726/2004 et le règlement (UE) n°2019/6 renvoient respectivement dans leurs articles 6 et 8 à la Directive 2001/18/CE : « *Lorsqu'il s'agit d'un médicament à usage humain contenant des organismes génétiquement modifiés / Lorsque la demande concerne un médicament vétérinaire contenant des organismes génétiquement modifiés au sens de l'article 2 de la directive 2001/18/CE* ou

consistant en de tels organismes, la demande est accompagnée des renseignements suivants : [...] b) le dossier technique complet fournissant les informations exigées conformément aux annexes III et IV de la directive 2001/18/CE ; c) l'évaluation des risques pour l'environnement effectuée conformément aux principes de l'annexe II de la directive 2001/18/CE ». Cette dernière décrit en termes généraux l'objectif à atteindre, les éléments à prendre en considération et les principes généraux ainsi que la méthodologie à suivre pour effectuer l'évaluation des risques pour l'environnement visée aux articles 4 et 13.

Des documents guides et des documents de réflexion sont disponibles à l'échelle communautaire, permettant notamment aux pétitionnaires d'identifier les éléments nécessaires à la constitution de leur dossier et au respect de la méthodologie d'ERA attendue par l'Agence Européenne du médicament (EMA). Cependant, nous avons identifié dans les premiers dossiers traités, des différences d'interprétation et d'attendu entre les Etats membres dans le cadre de leur consultation pilotée par l'EMA.

Enfin, cette autosaisine s'inscrit directement dans le programme de travail 2022 de l'Anses, et en particulier dans les axes de travail « Améliorer l'efficacité et accroître la robustesse des travaux » et « Enclencher ou faire aboutir des chantiers majeurs » identifiés de façon spécifique pour le Pôle Sciences pour l'Expertise, puisqu'elle pourra permettre de disposer d'un socle pérenne et reproductible d'évaluation des ERA. Cette autosaisine peut également contribuer aux travaux envisagés dans la fiche 1.3.2 « METHEVALOGM » du programme de travail 2021 du Pôle Sciences pour l'Expertise qui prévoyait, avant le transfert des missions du HCB à l'Anses, des travaux de fond sur les méthodes d'évaluation des risques spécifiques à l'utilisation des OGM en alimentation animale et humaine.

### 1.3 Questions sur lesquelles portent les travaux d'expertise à mener

En se basant notamment sur les documents guides et les documents de réflexion disponibles à l'échelle nationale ou au sein de l'Union Européenne, sur les avis et commentaires émis précédemment par le HCB ou l'Anses ainsi que par les autres Etats membres, et sur les avis et commentaires formulés par l'EMA, les travaux menés dans le cadre de cette autosaisine ont comme objectif **d'établir une grille d'évaluation des ERA pour chaque type de dossier (demande d'AMM, essai clinique, autorisation spécifique) relatif à la dissémination volontaire de médicaments à usage humain ou vétérinaire contenant des OGM ou consistant en de tels organismes, en portant une attention particulière aux méthodes d'analyse attendues en support à l'ERA. Des lignes directrices seront proposées sur la base de cette grille d'évaluation.**

### 1.4 Durée prévisionnelle de l'expertise

La durée prévisionnelle de l'expertise est de 12 mois.

**Article 2.-** Un avis sera émis et publié par l'Agence à l'issue des travaux.

Fait à Maisons-Alfort, le 26 septembre 2022

**Dr Roger GENET**  
Directeur général

## ANNEXE II – LISTE DES INTERVENANTS

**PRÉAMBULE** : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

### GROUPE DE TRAVAIL (GT)

---

- GT « LD-MED-OGM » (2022-2024)

#### Présidente

Mme Marie-Bérengère TROADEC – Professeure – Université de Brest - Génétique, oncologie

#### Membres

M. Florian GUILLOU – Directeur de recherche – INRAE - Physiologie de la reproduction humaine, production animale

M. Bernard KLONJKOWSKI – Chercheur – Ecole nationale vétérinaire d'Alfort - Virologie, caractérisation moléculaire

M. François MOREAU-GAUDRY – PU-PH, Responsable d'équipe (Université de Bordeaux) – Techniques d'édition du génome, thérapie génique

### COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ (CES)

---

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

- CES « Biotechnologies » (2024-2028) – 11 mars 2024 et 9 avril 2024

#### Présidente

Mme Laurence VERNIS – Chargée de recherche – INSERM – Génétique et physiologie des micro-organismes, biologie moléculaire, biologie rédox.

#### Vice-Présidents

M. Florian GUILLOU – Directeur de recherche – INRAE - Physiologie de la reproduction humaine, production animale

Mme Marie-Bérengère TROADEC – Professeure – Université de Brest - Génétique, oncologie

#### Membres

Mme Elisabeth BAEZA – Ingénieur de recherche – INRAE – Nutrition animale, composition des aliments, zootechnie des volailles

M. Luc BELZUNCES - Directeur de Recherche – INRAE - Toxicologie et Écotoxicologie - Physiologie, Biologie Cellulaire et Moléculaire, métabolisme - Chimie analytique - Évaluation du risque

M. Christophe BOËTE – Chargé de recherche – IRD - Ecologie évolutive, Entomologie médicale, Lutte Anti-Vectorielle

M. Rémy CACHON – Professeur des Universités – Institut Agro Dijon – Génie des Procédés Biotechnologiques - Microbiologie - Enzymologie

Mme Marie-Christine CHAGNON – Professeure des Universités – Institut Agro Dijon - Toxicologie alimentaire-Contaminants chimiques-Evaluation du risque

M. Nicolas DESNEUX – Directeur de recherche – INRAE – Toxicologie environnementale, espèces invasives, cultures et écosystèmes

M. Olivier FIRMESSE – Chargé de projets de recherche - Anses – Ecologie microbienne, pathogènes alimentaires, biologie moléculaire, *Bacillus thuringiensis*

M. Michel GAUTIER – Professeur – Institut Agro Rennes-Angers - Microbiologie dont microbiologie alimentaire (aliments fermentés et sécurité sanitaire des aliments), génie génétique, bactériophages

M. Philippe GUERCHE – Directeur de recherche – INRAE – Transgénèse végétale, caractérisation moléculaire, génétique

Mme Claire HELLIO – Professeure – Université de Bretagne Occidentale – Biotechnologies marines (enzymologie, microbiologie environnementale, produits naturels marins à activité biologique)

Mme Nolwenn HYMERY – Maître de conférences – Université de Bretagne Occidentale – Toxicologie alimentaire

M. Bernard KLONJKOWSKI – Chercheur – Ecole nationale vétérinaire d'Alfort - Virologie, caractérisation moléculaire

Mme. Valérie LE CORRE – Chargée de recherche – INRAE - Génétique des populations, agronomie, écologie évolutive, plantes adventices et envahissantes

M. Matteo LENER – Chargé de recherche – Institut italien supérieur pour la protection de l'environnement et la recherche - Evaluation des risques environnementaux, génie génétique

M. David MAKOWSKI – Directeur de recherche – INRAE - Statistiques, modélisation, méta-analyses, agronomie

Mme Julie MALLET – Chargée de projets recherche – Anses – Biologie moléculaire, méthodes de détection des OGM, physiologie végétale

Mme Marianne MAZIER – Ingénieure de recherche – INRAE - Génie génétique, Transgénèse végétale, Amélioration des plantes

M. François MEURENS – Professeur – Université de Montréal – Immunologie Vétérinaire (relations hôte/agent pathogène, immunité innée, immunologie des muqueuses, vaccins vétérinaires), Virologie, *Chlamydia* sp et Modèles biomédicaux (porc)

M. Sergio OCHATT – Chargé de recherches – retraité INRAE – physiologie végétale, génétique, transgénèse

M. Pierre ROUGE – Professeur émérite – Université Toulouse III – Allergologie

Mme. Patricia TAILLANDIER – Professeur – INP ENSIACET - Procédés technologiques de fermentation, Enzymologie, Microbiologie, Biochimie

Mme Corinne TEYSSIER – Maître de conférences – Université de Montpellier - Microbiologie alimentaire, écologie microbienne, sûreté alimentaire

## **PARTICIPATION ANSES**

---

### **Coordination scientifique**

M. Dylan CHERRIER – Coordinateur d'expertise scientifique de l'Unité « Biotechnologies » – DER (Direction de l'Évaluation des Risques) – Anses

Mme Lucie EYRAUD – Coordinatrice d'expertise scientifique de l'Unité « Biotechnologies » – DER – Anses

M. Youssef EL OUADRHIRI – Chef de l'Unité « Biotechnologies » – DER – Anses

### **Secrétariat administratif**

Mme Armelle VIGNERON – Service d'appui à l'expertise – DER – Anses

## **AUDITIONS**

---

### **Agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV – Anses)**

Mme Christine MIRAS – Rapportrice dossier AMM, membre *alternate* pour la France au CVMP

M. Jean-Claude ROUBY – Référent scientifique immunologie et nouvelles thérapies

### **Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)**

Représentant de l'ANSM, compétent sur les médicaments de thérapie innovante

### **Comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM (CEUCO)**

M. Jean-Christophe PAGÈS – Président

### **Syndicat de l'industrie du médicament et diagnostic vétérinaire (SIMV)**

M. Frédéric REYNARD – Chef de projet chez Boehringer Ingelheim Animal Health, représentant du SIMV auprès du comité de dialogue « Biotechnologies, environnement et santé » de l'Anses.

### **Transgene**

M. Éric QUÉMÉNEUR – Directeur scientifique

M. Julien ROMANETTO – Chargé d'affaires réglementaires

**ANNEXE III – CORPUS DOCUMENTAIRE**

Titre et date de création	Contenu	Applicabilité	Intérêt par rapport à la thématique selon le GT	Justification
<p>Directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil du 12 mars 2001 relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement et abrogeant la directive 90/220/CEE du Conseil (Version du 20 juin 2019) <a href="https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32001L0018">https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32001L0018</a></p>	<p>Texte principal établissant la procédure d'évaluation en cas de dissémination volontaire d'OGM. En particulier, l'Annexe II définit le contenu de l'ERA et l'Annexe IIIA le contenu du dossier technique</p>	<p>Toute dissémination volontaire</p>	<p><b>Important</b></p>	<p>Texte réglementaire européen principal relatif aux OGM. Contient en particulier la description des informations nécessaires pour le dossier technique et l'ERA</p>
<p>Règlement (CE) n° 1394/2007 du Parlement européen et du Conseil du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) n° 726/2004 (Version du 20 juin 2019) <a href="https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX:32007R1394">https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX:32007R1394</a></p>	<p>Texte précisant la procédure d'AMM des produits de thérapie innovante, instituant le CAT. Renvoie au Règlement (CE) n°716-2004</p>	<p>AMM de médicament de thérapie innovante à usage humain</p>	<p>Faible</p>	<p>Précision de procédure, mais sans information complémentaire sur les attendus du dossier</p>
<p>Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Version du 11 décembre 2018) <a href="https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32004R0726">https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A32004R0726</a></p>	<p>Texte précisant la procédure d'AMM des médicaments à usage humain, instituant l'EMA. Renvoie à la Directive 2001/18/CE</p>	<p>AMM de médicament à usage humain</p>	<p>Faible</p>	<p>Précision de procédure, mais sans information complémentaire sur les attendus du dossier</p>

Titre et date de création	Contenu	Applicabilité	Intérêt par rapport à la thématique selon le GT	Justification
<p>Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE (Version du 27 février 2023) <a href="https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32019R0006">https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32019R0006</a></p>	<p>Texte précisant la procédure d'AMM des médicaments vétérinaires. Renvoie à la Directive 2001/18/CE</p>	<p>AMM de médicament vétérinaire</p>	<p>Faible</p>	<p>Précision de procédure, mais sans information complémentaire sur les attendus du dossier</p>
<p>Arrêté du 16 décembre 2019 fixant le contenu du dossier technique accompagnant la demande d'autorisation de dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans le cadre d'essais cliniques portant sur des médicaments vétérinaires <a href="https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039630748">https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039630748</a></p>	<p>Texte fixant le contenu du dossier technique à fournir dans le cadre d'un essai clinique vétérinaire (contenu identique à l'Annexe IIIA de la Directive 2001/18/CE)</p>	<p>Essai clinique vétérinaire</p>	<p><b>Modéré</b></p>	<p>Texte réglementaire établissant le dossier technique d'un essai clinique. Intérêt modéré car identique à la Directive 2001/18/CE</p>
<p>Arrêté du 25 janvier 2022 relatif au dossier technique demandé pour les utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés prévu aux articles R. 532-6, R. 532-14, R. 532-26, ainsi qu'au dossier d'évaluation des risques prévu à l'article L. 532-3 du code de l'environnement <a href="https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045084588">https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045084588</a></p>	<p>Texte fixant le contenu du dossier technique à fournir pour une demande d'utilisation confinée de médicament OGM (séparation vecteurs viraux, AAV, cellules GM)</p>	<p>Usage confiné</p>	<p>Faible</p>	<p>Texte règlementaire établissant l'utilisation des CAF pour les essais cliniques réalisés en France. Intérêt faible car hors champs de compétence</p>
<p>Code de l'environnement - Chapitre III : Dissémination volontaire et mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés (Articles R533-1 à R533-51) (Version du 30 décembre 2021) <a href="https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006074220/LEGISCTA000006159428/">https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006074220/LEGISCTA000006159428/</a></p>	<p>Texte fixant les attributions de l'Anses en termes d'évaluation des risques environnementaux de médicaments OGM</p>	<p>Toute dissémination volontaire</p>	<p>Faible</p>	<p>Précision de procédure, mais sans information complémentaire sur les attendus du dossier</p>

Titre et date de création	Contenu	Applicabilité	Intérêt par rapport à la thématique selon le GT	Justification
<p><i>Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use</i> (Version du 1 juin 2006) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf</a></p>	<p>Ligne directrice sur la réalisation d'une ERA pour les médicaments à usage humain. Ne concerne pas le périmètre évalué par l'Anses, donné à titre d'information.</p>	<p>AMM de médicament à usage humain</p>	<p>Faible</p>	<p>Hors du champs de compétences</p>
<p><i>Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products</i> (Version du 30 mai 2008) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-requirements-environmental-risk-assessment-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-requirements-environmental-risk-assessment-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf</a></p>	<p>Ligne directrice spécifique à l'ERA des médicaments de thérapie génique à usage humain</p>	<p>AMM de médicament de thérapie génique à usage humain</p>	<p><b>Important</b></p>	<p>Fixe les attendus de l'ERA</p>
<p><i>Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms (GMOs)</i> (Version du 11 décembre 2006) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessments-medicinal-products-consisting-or-containing-genetically-modified-organisms-gmos_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-environmental-risk-assessments-medicinal-products-consisting-or-containing-genetically-modified-organisms-gmos_en.pdf</a></p>	<p>Ligne directrice générale pour l'ERA des médicaments OGM à usage humain (ne contient pas de précisions sur les attendus relatifs au dossier technique)</p>	<p>AMM de médicament à usage humain</p>	<p><b>Important</b></p>	<p>Fixe les attendus de l'ERA</p>
<p><i>Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells</i> (Version du 12 novembre 2020) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells-revision-1_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells-revision-1_en.pdf</a></p>	<p>Ligne directrice relative à l'évaluation générale des cellules génétiquement modifiées - document couvrant un champ plus large que le périmètre évalué par l'Anses (voir partie dédiée à l'ERA, les autres parties pouvant préciser certains attendus techniques)</p>	<p>AMM de médicament contenant des cellules GM à usage humain</p>	<p><b>Modéré</b></p>	<p>Précision d'attendus techniques hors du champs d'expertise, mais pouvant avoir un impact sur l'ERA</p>

Titre et date de création	Contenu	Applicabilité	Intérêt par rapport à la thématique selon le GT	Justification
<p><i>Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of live recombinant viral vectored vaccines</i> (Version du 24 juin 2010) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-live-recombinant-viral-vectored-vaccines_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-live-recombinant-viral-vectored-vaccines_en.pdf</a></p>	<p>Ligne directrice relative à l'évaluation générale des vecteurs viraux recombinants - document couvrant un champ plus large que le périmètre évalué par l'Anses (pouvant préciser certains attendus techniques)</p>	<p>AMM de vaccin vivant recombinant à usage humain</p>	<p><b>Modéré</b></p>	<p>Précision d'attendus techniques hors du champs d'expertise, mais pouvant avoir un impact sur l'ERA</p>
<p><i>European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure</i> (Version du 21 décembre 2022) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-pre-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-pre-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en.pdf</a></p>	<p>Notice au pétitionnaire, précisant que dans le cas de médicament à usage humain contenant des AAV, des vecteurs viraux, ou des cellules GM, le dossier technique prévu par la Directive 2001/18/CE peut-être remplacé par les CAF correspondantes (section 3.4.3)</p>	<p>AMM de médicament à usage humain</p>	<p><b>Important</b></p>	<p>Texte réglementaire fixant l'utilisation des CAF pour les demandes d'AMM</p>
<p><i>Questions and answers on 'Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use'</i> (Version du 26 mai 2016) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-and-answers-guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-and-answers-guideline-environmental-risk-assessment-medicinal-products-human-use-revision-1_en.pdf</a></p>	<p>FAQ relative à la ligne directrice sur la réalisation d'une ERA pour les médicaments à usage humain. Ne concerne pas le périmètre évalué par l'Anses, donné à titre d'information.</p>	<p>AMM de médicament à usage humain</p>	<p>Faible</p>	<p>Hors du champs de compétences</p>
<p><i>Questions and answers on gene therapy</i> (Version du 17 décembre 2009) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-and-answers-gene-therapy_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-and-answers-gene-therapy_en.pdf</a></p>	<p>FAQ relative aux médicaments de thérapie génique à usage humain (à titre d'information)</p>	<p>AMM de médicament de thérapie génique à usage humain</p>	<p>Faible</p>	<p>Hors du champs de compétences</p>

Titre et date de création	Contenu	Applicabilité	Intérêt par rapport à la thématique selon le GT	Justification
<p><i>Guideline on the definition of a potential serious risk to human or animal health or for the environment in the context of Article 33(1) and (2) of Directive 2001/82/EC</i> (Version de mars 2006) <a href="https://health.ec.europa.eu/document/download/d82307d2-cb4d-4504-ae55-147a1ac08db5_en?filename=2006_c_132_08_en.pdf">https://health.ec.europa.eu/document/download/d82307d2-cb4d-4504-ae55-147a1ac08db5_en?filename=2006_c_132_08_en.pdf</a></p>	<p>Définition d'un "risque sérieux" pour l'environnement tel que mentionné dans la directive 2001/82/CE (abrogée par le Règlement (UE) n°2019/6)</p>	<p>AMM de médicament vétérinaire</p>	<p>Faible</p>	<p>Document relatif à un texte abrogé</p>
<p><i>Guidance on the assessment of environmental risks of veterinary medicinal products</i> (Version du 24 juin 2009) <a href="https://health.ec.europa.eu/document/download/6a365da6-f5fe-4d93-96f7-fdf2951d5f53_en?filename=2009-03-17_era-cvmp_nta_en.pdf">https://health.ec.europa.eu/document/download/6a365da6-f5fe-4d93-96f7-fdf2951d5f53_en?filename=2009-03-17_era-cvmp_nta_en.pdf</a></p>	<p>Ligne directrice sur la réalisation d'une ERA pour les médicaments vétérinaires. Ne concerne pas le périmètre évalué par l'Anses, donné à titre d'information</p>	<p>AMM de médicament vétérinaire</p>	<p>Faible</p>	<p>Hors du champs de compétences</p>
<p><i>Guidance on environmental risk assessment for veterinary medicinal products consisting of or containing genetically modified organisms (GMOs)</i> (Version de mars 2017) <a href="https://health.ec.europa.eu/document/download/e9e4980a-6fb3-44ee-be73-9b00c1c43c7d_en?filename=vol6c_gmo_guidance_2017_03.pdf">https://health.ec.europa.eu/document/download/e9e4980a-6fb3-44ee-be73-9b00c1c43c7d_en?filename=vol6c_gmo_guidance_2017_03.pdf</a></p>	<p>Ligne directrice générale pour l'ERA des médicaments OGM vétérinaires (ne contient pas de précisions sur les attendus relatifs au dossier technique)</p>	<p>AMM de médicament vétérinaire</p>	<p><b>Modéré</b></p>	<p>Fixe les attendus de l'ERA, mais encore non mis à jour suite aux évolutions réglementaires récentes</p>
<p><i>Note for guidance : environmental risk assessment for immunological veterinary medicinal products</i> (Version du 24 juillet 1996) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-environmental-risk-assessment-immunological-veterinary-medicinal-products_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-environmental-risk-assessment-immunological-veterinary-medicinal-products_en.pdf</a></p>	<p>Ligne directrice pour l'ERA des médicaments immunologiques vétérinaires (ne contient pas de précisions sur les attendus relatifs au dossier technique)</p>	<p>AMM de médicament vétérinaire</p>	<p><b>Modéré</b></p>	<p>Fixe les attendus de l'ERA, mais encore non mis à jour suite aux évolutions réglementaires récentes.</p>

Titre et date de création	Contenu	Applicabilité	Intérêt par rapport à la thématique selon le GT	Justification
<p><i>Guideline on good clinical practices</i> (Version du 4 juillet 2020) <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-g19-good-clinical-practices-step-7_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-g19-good-clinical-practices-step-7_en.pdf</a></p>	<p>Ligne directrice générale pour la réalisation des essais cliniques vétérinaires</p>	<p>Essai clinique vétérinaire</p>	<p>Faible</p>	<p>Hors du champs de compétences</p>
<p><i>Common application form for investigational medicinal products for human use that contain or consist of AAV vectors</i> (Version d'octobre 2019) <a href="https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/aavs_caf_en.pdf">https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/aavs_caf_en.pdf</a></p>	<p>Formulaire commun de demande d'utilisation confinée d'un médicament à usage humain contenant un vecteur AAV (également applicable aux demandes d'AMM)</p>	<p>Usage confiné et mise sur le marché de médicament contenant un vecteur AAV à usage humain</p>	<p><b>Important</b></p>	<p>Contient la description des informations nécessaires à une demande d'AMM pour le type de médicament concerné</p>
<p><i>Good Practice on the assessment of GMO related aspects in the context of clinical trials with AAV clinical vectors</i> (Version d'octobre 2019) <a href="https://health.ec.europa.eu/document/download/62bc65ee-7f74-4b76-bdc3-07909ab177ee_en?filename=aavs_gp_en.pdf">https://health.ec.europa.eu/document/download/62bc65ee-7f74-4b76-bdc3-07909ab177ee_en?filename=aavs_gp_en.pdf</a></p>	<p>Ligne directrice spécifique à l'ERA des médicaments à usage humain contenant un vecteur AAV dans le cadre d'une utilisation confinée (également applicable aux demandes d'AMM)</p>	<p>Usage confiné et mise sur le marché de médicament contenant un vecteur AAV à usage humain</p>	<p><b>Important</b></p>	<p>Fixe les attendus de l'ERA pour le type de médicament concerné</p>
<p><i>Common Application form for clinical research with human cells genetically modified</i> (Version de juillet 2018) <a href="https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-11/gmcells_caf_en_0.pdf">https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-11/gmcells_caf_en_0.pdf</a></p>	<p>Formulaire commun de demande d'utilisation confinée d'un médicament à usage humain contenant des cellules GM (également applicable aux demandes d'AMM)</p>	<p>Usage confiné et mise sur le marché de médicament contenant des cellules GM à usage humain</p>	<p><b>Important</b></p>	<p>Contient la description des informations nécessaires à une demande d'AMM pour le type de médicament concerné</p>

Titre et date de création	Contenu	Applicabilité	Intérêt par rapport à la thématique selon le GT	Justification
<p><i>Good Practice on the assessment of GMO-related aspects in the context of clinical trials with human cells genetically modified</i> (Version de juillet 2018) <a href="https://health.ec.europa.eu/document/download/01b23303-0d60-40ae-81a6-3ef52a4468f5_en">https://health.ec.europa.eu/document/download/01b23303-0d60-40ae-81a6-3ef52a4468f5_en</a></p>	<p>Ligne directrice spécifique à l'ERA des médicaments à usage humain contenant des cellules GM dans le cadre d'une utilisation confinée (également applicable aux demandes d'AMM)</p>	<p>Usage confiné et mise sur le marché de médicament contenant des cellules GM à usage humain</p>	<p><b>Important</b></p>	<p>Fixe les attendus de l'ERA pour le type de médicament concerné</p>
<p><i>Oncolytic viruses: considerations for the evaluation of shedding</i> (Version de décembre 2020) <a href="https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/oncolytic_evaluation_en.pdf">https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/oncolytic_evaluation_en.pdf</a></p>	<p>Réflexions sur l'excrétion des virus oncolytiques.</p>	<p>Usage confiné de médicament contenant des virus oncolytiques à usage humain</p>	<p><b>Important</b></p>	<p>Document de réflexion sur un aspect important du risque de dissémination</p>
<p><i>Medicinal products for human use containing or consisting of GMOs: interplay between the EU legislation on medicinal products and GMOs</i> (Version de juillet 2018) <a href="https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-10/gmcells_qa_en_0.pdf">https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-10/gmcells_qa_en_0.pdf</a></p>	<p>FAQ sur les procédures liées à l'évaluation des médicaments OGM dans le cadre d'une utilisation confinée</p>	<p>Usage confiné et mise sur le marché de médicament à usage humain</p>	<p>Faible</p>	<p>Hors du champs de compétences</p>
<p><i>Common application form for viral vectors contained in investigational medicinal products for human use</i> (Version d'octobre 2019) <a href="https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/vvs_caf_en.pdf">https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-01/vvs_caf_en.pdf</a></p>	<p>Formulaire commun de demande d'utilisation confinée d'un médicament à usage humain contenant des vecteurs viraux hors AAV (également applicable aux demandes d'AMM)</p>	<p>Usage confiné et mise sur le marché de médicament contenant un vecteur viral à usage humain</p>	<p><b>Important</b></p>	<p>Contient la description des informations nécessaires à une demande d'AMM pour le type de médicament concerné</p>

## ANNEXE IV – TRAMES ET COMPTES RENDUS D'AUDITIONS VALIDES

### 1. Auditions du 9 janvier 2023

#### 1.1 Trame d'audition

**Objectif 1** : S'assurer de l'exhaustivité des documents recensés par le GT – documents réglementaires et documents de référence nationaux (France et étranger) ou communautaires, ressources internes, documents techniques.

**Objectif 2** : Comprendre le champ d'application et la portée des différents documents recensés, et en particulier des « *Common application form* » de l'ATMP.

**Objectif 3** : Comprendre la méthodologie d'évaluation et les documents de référence utilisés dans le cadre des usages confinés.

**Objectif 4** : Comprendre les spécificités et les exigences spécifiques liées aux essais cliniques vétérinaires.

**Objectif 5** : Comprendre les spécificités et les exigences spécifiques liées aux autorisations d'accès précoce (AAP) et aux autorisations d'accès compassionnel (AAC) – historique d'évaluation, contenu du dossier à expertiser, documents de référence.

**Objectif 6** : S'assurer d'un niveau correct d'évaluation en fonction des cas particuliers associés au type de médicament (vecteur AAV, cellules génétiquement modifiées, autres cas...).

**Questions diverses** : Perspectives de mises sur le marché, modifications éventuelles de la réglementation, autres acteurs à auditionner.

#### 1.2 Audition du représentant de l'ANSM, compétent sur les médicaments de thérapie innovante

Le représentant de l'ANSM indique en préambule, concernant les documents de référence dans le cadre de l'évaluation des risques environnementaux liés aux médicaments contenant des OGM, qu'un groupe de travail initié par la Commission Européenne pour harmoniser les pratiques des différents États membres en terme d'évaluation des demandes d'autorisations OGM pour les essais cliniques de médicaments innovants (en prévision alors des évolutions réglementaires concernant la mise en place de la procédure centralisée pour les demandes d'autorisations d'essais cliniques en Europe) a abouti, après un important travail de consensus, à la rédaction de CAF (*Common application forms*)<sup>4</sup> et de documents de bonnes pratiques, par type de médicaments (cellules génétiquement modifiées, AAV génétiquement modifié, vecteurs viraux - hors AAV - génétiquement modifiés), adoptés ensuite de façon volontaire par les États. En France, l'utilisation des CAF pour les demandes d'autorisation d'essais cliniques a été précisée par arrêté<sup>5</sup>. L'utilisation des CAF pour une demande

<sup>4</sup> Les CAF et documents de bonnes pratiques sont disponibles sur [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/advanced-therapies\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/advanced-therapies_en)

<sup>5</sup> Arrêté du 25 janvier 2022 relatif au dossier technique demandé pour les utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés prévu aux articles R. 532-6, R. 532-14, R. 532-26, ainsi qu'au dossier d'évaluation des risques prévu à l'article L. 532-3 du code de l'environnement

centralisée d'AMM est également possible. Il est précisé qu'à ce jour, les médicaments de thérapie innovante ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché ont tous été évalués comme présentant un risque négligeable pour l'environnement.

Le représentant de l'ANSM est ensuite interrogé par Mme TROADEC sur la complétude de la liste de documents réglementaires et de documents guides existant à l'échelle nationale ou européenne, présentée par le groupe de travail. Il est indiqué que les *Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products* (EMA/CHMP/GTWP/125491/2006) et *Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms (GMOs)* (EMA/CHMP/BWP/473191/2006 – Corr) sont anciennes, et en particulier qu'elles n'ont pas été mises à jour depuis l'adoption volontaire par les États des CAF. Il est indiqué que les *European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure* (EMA/821278/2015) ont en revanche fait l'objet d'une mise à jour en décembre 2022, afin de préciser l'utilisation des CAF dans le cadre d'une AMM centralisée. Il est enfin rappelé que les documents de bonnes pratiques<sup>1</sup> précisent les conditions nécessaires à remplir pour permettre l'usage de CAF, et que le document *Medicinal products for human use containing or consisting of GMOs: interplay between the eu legislation on medicinal products and GMOs* définit les produits devant être évalués comme médicament contenant des OGM et contient un formulaire spécifique aux demandes d'autorisation d'essais cliniques pour des médicaments déjà autorisés sur le marché (hors champ de la présente autosaisine).

Suite à une question sur le traitement par l'ANSM des dossiers de demande d'autorisation d'essai clinique, le représentant de l'ANSM précise qu'en amont de la reprise de cette mission du MESRI transférée à l'ANSM en juin 2022, un questionnaire à destination des promoteurs a été élaboré avec le Comité Scientifique du Haut Conseil des Biotechnologies afin de permettre une discrimination rapide des dossiers devant être transmis au Comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM (CEUCO) pour opinion. Il est convenu que ce questionnaire sera transmis et mis à disposition du groupe de travail. Le questionnaire incluant une question sur le niveau de confinement associé au médicament, M. KLONJKOWSKI rappelle que la production des vecteurs AAV doit être effectuée avec un niveau de confinement C2, mais qu'un niveau de confinement C1 est suffisant pour leur utilisation. Le représentant de l'ANSM précise en retour que la production du médicament n'est pas évaluée, et que d'éventuelles variations des niveaux de confinement entre les États membres ne sont pas nécessairement un problème dans la mesure où l'évaluation se concentre sur les risques de dissémination pendant et suite à l'administration du produit.

Concernant les demandes d'autorisations d'accès précoce ou compassionnel, l'ANSM demandera au requérant la fourniture d'une CAF (en cas d'absence d'évaluation préalable du risque associé à la dissémination volontaire de l'OGM), qu'elle transmettra à l'Anses pour évaluation, avec un niveau d'exigence similaire à celui d'une demande d'autorisation de mise sur le marché. Le délai de réponse est prévu réglementairement<sup>6</sup>, mais des situations d'urgence peuvent se présenter (notamment pour les AAC) qui demanderait une réponse plus rapide de la part de l'Anses.

---

<sup>6</sup> Note de la coordination post-séance : l'article R533-29 du Code de l'environnement prévoit un délai de 60 jours à compter de la date d'enregistrement de la demande par l'Anses – ce délai est également valable pour les demandes ponctuelles de préparation de médicament de thérapie innovante (MTI-PP).

Suite à une question de M. MOREAU-GAUDRY, il est indiqué que des dossiers relatifs à des vecteurs viraux oncolytiques génétiquement modifiés ont bien été reçus cette année dans le cadre de demande d'autorisation d'essai clinique. Il est par ailleurs précisé que pour les vecteurs viraux intégratifs, comme les vecteurs lentiviraux et les rétroviraux, un suivi des patients est prévu sur une période de 15 ans, et qu'une période similaire est maintenant demandée pour les médicaments contenant un AAV génétiquement modifié lors de l'obtention de l'AMM européenne. D'un point de vue prospectif, le représentant de l'ANSM indique que pourraient être évalués dans l'avenir des bactériophages ou des bactéries recombinantes. Par ailleurs, il est indiqué que les directives européennes relatives aux médicaments seront révisées à moyen terme, et pourraient modifier la réglementation relative aux médicaments contenant des OGM.

### 1.3 Audition de M. Jean-Christophe PAGES (Président du CEUCO)

En introduction, M. PAGÈS rappelle qu'il a été Président du Haut Conseil des biotechnologies et de son Comité Scientifique, qu'il est désormais Président du Comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM, et qu'il a participé au groupe de travail européen ayant abouti à l'élaboration des CAF.

M. PAGÈS clarifie en premier lieu, à propos de la Directive n°2001/18/CE, que cette dernière considère toute autorisation de mise sur le marché comme une dissémination, mais souligne que dans le cadre de l'évaluation des médicaments contenant des OGM, les évaluateurs s'attachent à analyser les risques liés à une « dissémination biologique ». Ces derniers, pour ce qui est des médicaments à usage humain, sont également évalués dans le cadre d'essais cliniques, et ont jusqu'à présent toujours été jugés négligeables. Les deux acceptions doivent donc bien être différenciées. Suite à une question de Mme TROADEC, M. PAGÈS précise que la dissémination « verticale » est également prise en compte, et ajoute à ce sujet que celle-ci lui semble peu probable, à l'exception peut-être des vecteurs non-enveloppés qui pourraient être retrouvés dans les liquides séminaux. M. PAGÈS ajoute que la question du *shedding* pourrait amener les documents de référence à évoluer, du matériel génétique étant retrouvé dans les liquides biologiques après administration de médicaments de thérapie génique sans qu'aucun lien avec une capacité de transfert n'ait été démontré jusqu'à présent ; les connaissances à ce sujet continuent à évoluer (notamment en termes de transmissibilité de ce matériel aux personnes directement exposées). Il précise néanmoins, qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas de test pertinent permettant de vérifier cette caractéristique de manière satisfaisante, et que les CAF couvrent selon lui de manière satisfaisante les différents risques connus pour les vecteurs viraux actuellement utilisés.

Suite à une question de Mme TROADEC, M. PAGÈS indique qu'en l'absence de précisions sur certaines des sections des CAF, le niveau de précision fourni par les demandeurs n'est pas toujours satisfaisant, donnant lieu à des allers-retours avec les évaluateurs afin de disposer de l'intégralité des données nécessaires à l'analyse. Concernant spécifiquement le séquençage des souches virales, M. PAGÈS convient que dans le cas des virus oncolytiques, il est raisonnable de demander à ce que la séquence complète du vecteur soit fournie, et que les producteurs précisent les différents contrôles effectués avant libération des lots pour vérifier une absence de dérive génétique par rapport à la séquence théorique.

D'un point de vue prospectif, M. PAGÈS indique que pour d'éventuels médicaments à venir basés sur la technologie CRISPR-Cas, il n'envisage pas de risques supplémentaires pour l'environnement, et que les risques associés à d'éventuels effets non désirés au site de la cible ou hors cible seront hors champ pour l'évaluation des risques environnementaux mais bien pris en compte par l'ANSM. Il indique également que des systèmes de recombinaison basés sur des transposons pourront être amenés à être évalués dans le futur. Concernant d'éventuelles modifications de la réglementation, M. PAGÈS envisage une évaluation « étagée », adaptée à chaque type de médicament en fonction de risques connus, et pragmatique en fonction des données connues, de la pharmacovigilance, et des possibilités techniques disponibles à date. Suite à une question de M. KLONJKOWSKI, M. PAGÈS indique que bien qu'il n'existe pas d'instance réunissant l'ANSM, l'Anses et le CEUCO, il ne voit pas de faiblesse dans les modalités actuelles d'évaluation des médicaments contenant des OGM.

#### **1.4 Audition de Mme Christine MIRAS (Rapportrice dossiers AMM à l'ANMV et membre *alternate* pour la France au CVMP)**

En introduction, Mme MIRAS rappelle qu'elle est membre *alternate* pour la France au CVMP (*Committee for veterinary medicinal products*) de l'EMA.

Mme MIRAS précise ensuite, concernant la liste des documents réglementaires et des documents guides préalablement présentée par le groupe de travail que cette dernière peut être complétée avec *VICH Topic GL9 – Guideline on good clinical practices* (CVMP/VICH/595/98-FINAL), qui définit les bonnes pratiques relatives aux essais cliniques vétérinaires, ainsi qu'avec *Note for guidance : environmental risk assessment for immunological veterinary medicinal products* (EMA/CVMP/074/95), document spécifique aux médicaments immunologiques. Mme MIRAS indique également que *Notice for applicants (Guidance on environmental risk assessment for veterinary medicinal products consisting of or containing genetically modified organisms)* fait aujourd'hui référence à des textes abrogés, et qu'une nouvelle version est actuellement en cours de rédaction et devrait être disponible en juin. Mme MIRAS indique enfin qu'il n'existe pas, à sa connaissance, de document qui préciserait les détails techniques (en termes de technologies employées par exemple) attendus dans le dossier fourni par le pétitionnaire, au-delà du cadre fixé par la Directive n°2001/18/CE, et que le CVMP s'attache en particulier à vérifier si la modification génétique entraîne une modification des propriétés de la souche parentale. Il est rappelé à ce sujet que l'ANMV informera la Direction de l'Évaluation des Risques, pour chaque nouvelle saisine, d'autorisations préalables pour la souche concernée.

Suite à une question de Mme TROADEC relative aux spécificités des autorisations d'essais cliniques vétérinaires, Mme MIRAS indique que le traitement des dossiers est effectué par d'autres personnes de son département, au sein de l'ANMV. Il est donc convenu qu'un contact pourrait être pris en aval de l'audition avec les agents concernés si des questions relatives aux essais cliniques émergeaient lors du travail d'élaboration des grilles d'évaluation.

D'un point de vue prospectif, Mme MIRAS indique que des technologies de médicaments innovants développées initialement en médecine humaine pourraient éventuellement

apparaître à moyen terme en médecine vétérinaire, mais que le développement de ces nouveaux médicaments sont limités par les coûts de recherche et développement. Suite à une question de M. KLONJKOWSKI, Mme MIRAS précise que de nouveaux vaccins recombinants pourraient également apparaître pour les carnivores domestiques ou les chevaux, quelques vaccins étant déjà disponibles sur le marché.

## **2. Auditions des 28 et 29 juin 2023**

### **2.1 Trame d'audition**

**Objectif 1 :** Discuter la pertinence, dans le cadre de l'évaluation des risques, des propositions de lignes directrices.

**Objectif 2 :** Discuter de la faisabilité technique des propositions de lignes directrices.

**Objectif 3 :** Comparer les propositions de lignes directrices avec les attentes européennes.

**Objectif 4 :** Discuter des adaptations pouvant être nécessaires dans le cadre d'essais cliniques.

#### **Questions diverses :**

Perspectives de mises sur le marché et évolution du type de produits déposés.

Perspectives d'évolution dans les méthodes d'analyse des médicaments.

Modifications éventuelles de la réglementation.

### **2.1 Audition du représentant de l'ANSM, compétent sur les médicaments de thérapie innovante**

Un rappel est fait par le représentant de l'ANSM sur la structure des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché des médicaments à usage humain. Le dossier est divisé en cinq modules – un premier module administratif (contenant notamment l'ERA), un second module contenant les résumés des trois modules suivants, puis trois modules dédiés respectivement à la qualité, aux études non-cliniques et aux études cliniques (sans données individuelles). Le module dédié à la qualité contient notamment les spécifications de libération des lots, dont un seuil maximal de détection de particules virales répliquatives. Des lignes directrices précisent également les attendus en termes de spécification de libération des lots.

Concernant la stabilité du vecteur, le représentant de l'ANSM, indique que d'un point de vue pharmaceutique, cette dernière est principalement déterminée selon des critères fonctionnels, et interroge la pertinence d'un séquençage complet, dans la mesure par exemple où il ne permettra pas d'exclure des mutations du vecteur viral une fois administré. Les experts du GT précisent que la demande porte davantage sur les étapes de production, pour s'assurer d'une part de la stabilité intrinsèque du vecteur utilisé, et d'autre part de vérifier que les étapes de production sont maîtrisées et n'entraînent pas d'instabilité génomique. Le représentant de l'ANSM indique qu'il serait intéressant que ces éléments soient discutés avec les autres agences d'évaluation OGM européennes. M. CHERRIER précise qu'une discussion avec les autres agences européennes pourrait être engagée après finalisation de l'avis, une fois la position française établie.

Le représentant de l'ANSM informe le GT que la Commission européenne révisé actuellement les directives pharmaceutiques, et envisage la centralisation des demandes d'autorisation d'utilisation de médicaments contenant des OGM en essai clinique au niveau du CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*), qui s'appuierait sur un *working party* dont la composition n'est pas encore détaillée (les discussions n'étant pas encore engagées à ce stade). Le *working party* pourrait être un lieu de dialogue sur les attentes quant à l'évaluation des médicaments, mais ne verrait le jour qu'à moyen terme si cette option est retenue.

Concernant l'excrétion, le représentant de l'ANSM indique que l'évaluation est basée sur des données pré-cliniques de bio-distribution chez l'animal, et sur des données cliniques de fluides prélevés, et précise que les données obtenues par PCR ne renseignent généralement pas sur le caractère infectieux du vecteur viral. Le représentant de l'ANSM ajoute néanmoins avoir déjà examiné un dossier présentant une PCR permettant de distinguer les particules virales infectieuses des particules virales non infectieuses, et précise que l'excrétion est également évaluée au niveau des agences du médicament, et que des méthodes de contraception adaptées sont systématiquement demandées en cas de détection de l'OGM dans le sperme.

Concernant les thérapies géniques constituées par des cellules génétiquement modifiées, et notamment les potentiels effets hors-cible (*off-target*) dus aux techniques de modification dans le génome des cellules constituant le médicament, le représentant de l'ANSM précise que pour les « *CAR-T cells* », les lymphomes secondaires observés n'ont pas été imputés à la thérapie génique, mais plutôt aux traitements reçus en amont de l'administration du médicament. À sa connaissance, l'observation de potentiels effets hors-cible (*off-target*) ou de mutations naturelles sur la lignée lymphoïde affectant le risque de transmission verticale n'a jamais été décrite.

## 2.2 Audition de M. Jean-Christophe PAGES (Président du CEUCO)

En introduction, M. PAGÈS rappelle qu'il a été Président du Haut Conseil des Biotechnologies (HCB) et de son Comité Scientifique jusqu'en décembre 2021, et que dans cette fonction, il a participé au groupe de travail européen ayant abouti à l'élaboration des CAF (*Common application forms*). Il est désormais Président du Comité d'expertise des utilisations confinées d'OGM (CEUCO) depuis sa création en 2022.

M. PAGÈS indique dans un premier temps, au sujet des vecteurs viraux réplicatifs, que leur caractère conditionnel est central dans l'évaluation, la probabilité de voir un médicament contenant un OGM réplicatif « absolu » étant faible. Il indique que les données relatives à l'atténuation des propriétés réplicatives de ces vecteurs viraux (littérature ou démonstration expérimentale) devraient pouvoir être obtenues sans difficultés, auprès des pétitionnaires. Au sujet des caractéristiques du virus parental, M. PAGÈS indique que dans le cadre de l'évaluation du risque de dissémination de l'OGM dans l'environnement, les étapes d'intégration du vecteur viral ne sont à prendre en compte que si elles peuvent avoir lieu dans la lignée germinale. M. KLONJKOWSKI précise que le GT a souhaité demander à ce que ces éléments soient renseignés pour mieux comprendre les potentielles conséquences d'un contact entre une personne et l'OGM (hors patient traité), dans le cas par exemple des

professionnels de santé ou d'une dissémination dans l'environnement proche du patient. M. PAGÈS précise que si cette question est intéressante, elle ne semble pas prioritaire dans le cadre de l'évaluation du risque de dissémination de l'OGM dans l'environnement. Il suggère une reformulation de la ligne directrice associée, et de simplifier une partie de celle-ci en demandant la fourniture de l'IMPD.

Concernant la demande de l'analyse du séquençage complet des vecteurs viraux, M. PAGÈS estime que ces données sont également disponibles auprès des pétitionnaires, et devraient donc pouvoir être fournies. M. PAGÈS considère que la question de la vérification de la stabilité de la séquence peut cependant se poser, et notamment des étapes lors desquelles la vérification devrait être effectuée (ensemencement, libération de lots...). Il estime que si ces données sont généralement disponibles pour les premières phases de production, elles ne le seront pas nécessairement pour la libération des lots (qui seront néanmoins vérifiés du point de vue de leur activité biologique), et qu'il peut être intéressant dans ce cas de demander la fourniture d'éléments autres que le séquençage qui permettrait de s'assurer de la stabilité de la séquence.

Concernant les éléments relatifs à la biodistribution et à l'excrétion, M. PAGÈS indique être en accord avec les demandes du GT relatives à la fourniture de tout élément expérimental disponible (et en particulier les données relatives à l'infectiosité des particules et les données cliniques). M. PAGÈS indique être également en accord avec la demande du GT relative à l'analyse des risques pour l'environnement (au sens plus large, section 5.6 de la CAF) liés au médicament OGM par le pétitionnaire.

Suite à une question de M. KLONJKOWSKI relative aux mesures de gestion du risque, M. PAGÈS indique que les mesures prévues par le pétitionnaire sont détaillées dans la notice d'information au patient, et qu'il peut être demandé de les compléter en fonction des données relatives à l'excrétion (neutralisation de l'urine avant élimination, port d'un masque, essui des larmes...).

Concernant les cellules génétiquement modifiées, M. PAGÈS estime que la question de la modification de leur persistance a peu d'impact sur l'évaluation de la dissémination dans l'environnement, les principaux risques liés à ces modifications éventuelles étant liés à la sécurité du médicament pour le patient et étant donc pris en compte par ailleurs (la survie de la cellule en dehors du patient traité étant extrêmement peu probable). M. PAGÈS indique également, que quel que soit l'outil de transformation utilisé, la détection éventuelle de ce dernier doit être accompagnée d'un argumentaire relatif à sa transférabilité ou non, ce point pouvant être difficile à évaluer expérimentalement.

### **2.3 Audition de M. Jean-Claude ROUBY (Réfèrent scientifique immunologie et nouvelles thérapies à l'ANMV)**

En introduction, M. ROUBY rappelle qu'il est référent scientifique immunologie et nouvelles thérapies au sein de l'Anses/ANMV.

Concernant la demande de la mise en parallèle des zones d'élevage des espèces cibles et non-cibles et la distribution géographique de l'organisme parental, M. ROUBY considère qu'un travail très lourd serait nécessaire pour les pétitionnaires, les données de répartition des différentes souches n'étant pas toujours connues, sans apport significatif pour l'évaluation du risque de dissémination de l'OGM. M. ROUBY indique que dans le cadre d'un vaccin, les études demandées par ailleurs dans le dossier d'autorisation sont suffisantes pour évaluer les risques environnementaux, notamment de recombinaison, de l'OGM. Il est également précisé que lorsqu'un vaccin, OGM ou non, peut induire une réaction chez une espèce à laquelle il n'est pas destiné, des études sont prévues réglementairement et peuvent conduire à ne pas autoriser le médicament. Enfin, M. ROUBY précise que des autorisations sectorisées au sein de l'UE ne sont pas possibles. Il est possible de préciser des indications ou des contre-indications d'espèces dans les RCP du médicament, mais l'utilisation du médicament reste de la responsabilité du vétérinaire, qui peut administrer des médicaments hors RCP.

M. ROUBY précise ensuite qu'à de rares exceptions près, les médicaments vétérinaires contenant des OGM sont basés sur des plateformes technologiques, qui peuvent dorénavant être enregistrées auprès de l'EMA par les pétitionnaires (depuis le Règlement n°2019/6). L'enregistrement de la plateforme technologique permet son évaluation au moment du dépôt, en parallèle de l'évaluation d'un médicament le contenant, puis une autorisation d'utilisation sans nouvelle évaluation pour de futurs médicaments (seul l'insert étant alors évalué).

Concernant le séquençage complet des vecteurs, M. ROUBY indique que cette demande ne lui semble pas utile, et qu'il est peu probable que le CVMP accepte d'en faire la demande. Il indique par ailleurs qu'un séquençage complet du génome générerait des données difficiles à interpréter. Mme TROADEC et M. KLONJKOWSKI soulignent l'importance pour le GT de pouvoir s'assurer que l'ajout de l'insert n'a pas entraîné de modifications dans le reste du génome, et notamment au niveau des gènes liés au tropisme et à la virulence du vecteur. M. ROUBY précise qu'en médecine vétérinaire, un seul vaccin est clonal, à l'heure actuelle. M. ROUBY indique considérer que les études d'innocuité sont suffisantes pour s'assurer de la stabilité du vaccin avant mise sur le marché, et que cette « contrainte » réglementaire pourrait avoir un impact sur le dépôt d'autorisation (plus les exigences augmentent, moins il y a de dépôts). M. ROUBY indique enfin qu'à contrario, un effort plus important pourrait être fait par les services publics pour s'assurer de la stabilité des souches vaccinales lorsque les vaccins qui les contiennent sont autorisés depuis longtemps.

Dans le cas des vaccins multivalents, M. ROUBY précise que la législation prévoit la mise en place d'études d'innocuité spécifiques, relatives aux recombinaisons potentielles entre souches. De la même manière, des mesures de gestion spécifiques des déchets pouvant contenir l'OGM excrété ne sont généralement pas demandées, dans la mesure où l'innocuité est jugée comme démontrée.

#### **2.4 Audition de M. Frédéric REYNARD (Chef de projet chez *Boehringer Ingelheim Animal Health*, et représentant du SIMV)**

En introduction, M. REYNARD rappelle qu'il est Chef de projet chez *Boehringer Ingelheim Animal Health*, et représentant du Syndicat de l'Industrie du Médicament et diagnostic Vétérinaire. Il est, à ce titre, membre du Comité de dialogue de l'Anses « Biotechnologies, environnement et santé ».

Concernant la proposition du GT de demandes d'informations parallèles sur les zones d'élevage des espèces cibles et non-cibles du médicament et la distribution géographique du virus parental, M. REYNARD indique qu'elle lui semble pertinente dans le cadre de l'évaluation de l'interaction entre l'OGM et son écosystème, mais ne pas pouvoir se prononcer en termes de faisabilité, qui dépendrait du niveau de détail exigé et pourrait varier selon l'organisme considéré. Il précise par ailleurs de manière générale être favorable à une évolution de la réglementation qui prendrait mieux en compte les spécificités des médicaments contenant des OGM, la législation actuelle étant davantage adaptée aux plantes génétiquement modifiées. Suite à une question de M. KLONJKOWSKI, M. REYNARD précise que la capacité de transmission horizontale, la pathogénicité pour les espèces non-cibles, et le potentiel de recombinaison du médicament OGM sont des éléments centraux dans l'évaluation des médicaments contenant des OGM, mais que l'existence d'un risque de transmission horizontale à une espèce non-cible sans effet pathogène sur cette dernière ne devrait pas être obligatoirement bloquante pour leur autorisation.

Afin d'évaluer le potentiel de recombinaison des médicaments contenant des OGM, M. REYNARD indique que de façon générale, les acteurs industriels cherchent surtout à comprendre si la recombinaison pourrait produire un nouveau virus plus virulent ou présentant un tropisme différent de celui de la souche pathogène, le potentiel de recombinaison en soi étant connu pour certains virus. Des éléments expérimentaux pourraient être utiles pour documenter l'absence de recombinaison de certains vecteurs viraux. Concernant les risques de recombinaison liés à l'administration de plusieurs souches vaccinales, M. REYNARD indique que la question lui semble pertinente, mais qu'une attention devrait être portée au degré de détail demandé dans ce cadre, qui pourrait rapidement être perçu comme trop lourd sans apporter de bénéfices significatifs pour l'évaluation du risque.

Concernant la stabilité de l'OGM, M. REYNARD indique que la fourniture de la séquence complète du génome de l'OGM ne lui semble pas, à titre personnel, poser problème (la majorité des industriels disposant des séquences), mais que leur interprétation pourrait être difficile, notamment en raison de la variabilité génétique intrinsèque des vecteurs viraux. M. REYNARD indique de plus qu'un séquençage pour chaque lot libéré lui paraît peu pertinent et difficile à mettre en place et à analyser. Une analyse de la stabilité par séquençage du lot de semence primaire et du vecteur après quelques passages apparaît plus pertinente, en particulier pour les médicaments basés sur l'utilisation de nouvelles souches, l'historique d'utilisation de certains vecteurs pouvant par ailleurs être suffisant pour considérer ces derniers comme stables.

Concernant la pharmacovigilance, M. REYNARD indique trouver pertinent que des analyses bio-moléculaires puissent être recommandées dans certains cas pour les médicaments contenant des OGM.

Enfin, d'un point de vue prospectif, M. REYNARD indique ne pas envisager des évolutions majeures en termes de vecteurs utilisés. En revanche, de nouvelles souches atténuées utilisées dans le cadre de vaccin vivant pourraient apparaître et poser un risque plus important,

en cas de réversion de virulence par exemple. Des médicaments de thérapie génique, au coût élevé, pourraient également apparaître pour certains marchés de niche.

M. REYNARD indique également en marge du cadre de la trame de l'entretien, qu'il existe une incohérence entre les réglementations OGM et MOT (micro-organismes et toxines), qui conduisent à considérer après recombinaison certains vecteurs comme des MOT, indépendamment du danger réel leur étant associé, et appelle à ce que les discussions se poursuivent sur ces thématiques entre les institutions concernées pour permettre une évolution de la réglementation.

### **2.5 Audition de MM. Éric QUÉMÉNEUR (Directeur scientifique de Transgène) et Julien ROMANETTO (Chargé d'affaires réglementaires de Transgène)**

En introduction, M. QUEMENEUR rappelle qu'il est Directeur scientifique de Transgène, et M. ROMANETTO qu'il est chargé d'affaires réglementaires pour Transgène, ainsi que coordinateur du groupe de travail « Médicaments de thérapie innovante » de France Biotech. M. QUEMENEUR rappelle également que l'expertise de Transgène concerne principalement le développement de vecteurs viraux recombinants utilisés en oncologie.

Suite à un rappel des missions de l'Anses et des objectifs du GT, M. ROMANETTO indique l'importance d'avoir une évaluation des risques des médicaments contenant des OGM harmonisée entre les différents États membres de l'Union européenne, et qu'un projet de révision législative actuellement en discussion au niveau européen pourrait conduire à considérer réglementairement tout essai clinique comme des cas de dissémination volontaire (les essais cliniques étant considérés aujourd'hui en France comme des utilisations confinées).

Concernant les mécanismes d'atténuation, MM. QUEMENEUR et ROMANETTO indiquent qu'ils sont habitués à fournir ces éléments dans le cadre de demandes d'autorisation d'essais cliniques, via la littérature existante ou des articles scientifiques produits par l'entreprise, et que la production d'éléments expérimentaux spécifiques semble justifiée. De la même manière, MM. QUEMENEUR et ROMANETTO indiquent que la demande d'un séquençage complet du génome semble pertinente dans le cadre de la caractérisation moléculaire du vecteur. Suite à une question de M. KLONJKOWSKI, M. QUEMENEUR indique que pour Transgène, la stabilité génétique du vecteur est évaluée précocement dans le cadre du développement du médicament, selon un critère quantitatif (90 à 95% de clones génétiquement stables sur 3 à 5 passages en culture in vitro) afin de ne pas poursuivre la mise en manufacture de produits peu stables. Il est néanmoins précisé qu'un séquençage complet n'est pas obligatoirement réalisé pour libération des lots, mais pourrait être utilisé au cas par cas pour certains produits, à la fois pour la caractérisation moléculaire du produit et pour la vérification de la pureté du produit.

Concernant l'évaluation de l'excrétion, MM. QUEMENEUR et ROMANETTO indiquent que pour Transgène, cette analyse est généralement basée sur des expériences de qPCR. M. QUEMENEUR indique qu'une évaluation basée sur la présence de particules infectieuses lui semblerait également pertinente, mais M. ROMANETTO précise qu'au niveau européen,

aucun élément n'orienté à l'heure actuelle cette analyse vers la détection de matériel génétique ou vers la détection de particules infectieuses. Suite à une intervention de M. KLONJKOWSKI sur l'opportunité d'une évaluation de l'excrétion de plateformes technologiques, MM. QUEMENEUR et ROMANETTO indiquent être favorables à ce que la notion de plateforme technologique puisse être prise en compte dans le cadre de l'évaluation pré-clinique et clinique des médicaments contenant des OGM, et souhaitent que des travaux collaboratifs puissent être conduits sur le risque d'excrétion par classe de vecteurs.

Concernant les méthodes de purification et le seuil maximal de contamination des lots par de l'ADN plasmidique, MM. QUEMENEUR et ROMANETTO précisent que le processus de purification est bien décrit dans les dossiers complets de demande d'autorisation, mais pourraient ne pas être reportées dans les parties relatives à la dissémination de l'OGM de par les intitulés des rubriques. M. ROMANETTO indique en revanche concernant la contamination par de l'ADN plasmidique que cette vérification n'est pas effectuée en routine lors de la libération des lots. Concernant les risques de transmission verticale et leur gestion, M. ROMANETTO indique à nouveau que cette information fait bien partie du dossier complet.

Suite à une question de Mme TROADEC sur les perspectives à moyen terme de développement de nouvelles classes de médicament, M. QUEMENEUR indique que des médicaments obtenus par biologie de synthèse, tels que des virus chimériques, pourraient apparaître à moyen terme.

**ANNEXE V – REQUETE AUPRES DU FOCAL POINT NETWORK DE L'EFSA ET REPONSES DES ETATS MEMBRES**

ENGAGEMENT AND COOPERATION UNIT



**REQUEST FOR EXCHANGE OF INFORMATION**

REQUEST DETAILS	
<b>Requesting institution</b>	Anses
<b>Country</b>	France
<b>Date of request</b>	09/12/2022
<b>Title of request</b>	Environmental risk assessment of medicinal products (human ou veterinary) containing genetically modified organisms
<b>Description of request</b> (including background)	<p>According to Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms, EU member states are given the opportunity to communicate comments to the EMA on the environmental risk assessment report provided by companies willing to place medicinal products containing GMOs on the market.</p> <p>In this context, the French agency for food, environmental and occupational health and safety is willing to elaborate guidelines to ease the management of these dossiers and complete the available EMA guidelines<sup>1,2,...</sup> with technical requirements.</p> <p>We thus would like to know if other EU contries have conducted a similar approach, or refer to guidelines other than the ones provided by the EMA to applicants in order to formulate their comments.</p> <p><sup>1</sup> Guideline on environmental risk assessment for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms (EMA/CHMP/BWP/473191/2006 – Corr) <sup>2</sup> Guidance on environmental risk assessment for veterinary medicinal products consisting of or containing genetically modified organisms - European Commission (2017), in <i>The Rules Governing Medicinal Products in the European Union</i>, Vol. 6 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for veterinary use.</p>
<b>Deadline for submission of replies</b>	10/02/2023
<b>Remit(s) of request</b> More than one option can be listed	<p>Biological hazards (BIOHAZ) Genetically Modified Organisms (GMO) Other area falling within EFSA's remit: Environmental risk assessment</p> <p>Not within EFSA's remit</p>
<b>Request concern(s)</b>	<p>Risk assessment Risk management</p>

**Pays consultés :** Albania, Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Kosovo, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Montenegro, North Macedonia, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovak Republic, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, The Netherlands, Turkey, United Kingdom.

**Réponses reçues :** Austria, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Hungary, Ireland, Italy, Slovak Republic, Spain, The Netherlands

**ANNEXE VI – LIGNES DIRECTRICES RELATIVES A L'EVALUATION DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN CONTENANT DES VECTEURS VIRAUX REPLICATIFS GENETIQUEMENT MODIFIES<sup>7</sup>**

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
1.1. Identification of the applicant.	Organisation Name: Address Details: Contact person: Telephone No: Email Address:	Pas de recommandation additionnelle	/
1.2. Identification of the sponsor (to the extent that is different from the applicant).	Organisation Name: Address Details: Contact person: Telephone No: Email Address:	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/
1.3 Identification of the manufacturer of the clinical vector.	Organisation Name: Manufacturing location:	Pas de recommandation additionnelle	/
2.1 Which virus was used as the parental virus in the construction of the clinical vector?	Scientific name: Strain and isolate: Other names (e.g. commercial name): Biosafety classification*: Parental virus attenuated: Yes // No  *Explain if the classification varies between different territories in which the clinical trial will take place.	Le virus parental à considérer doit correspondre à une souche initiale non génétiquement modifiée. Si le virus parental est génétiquement modifié, le pétitionnaire doit également décrire le virus non génétiquement modifié correspondant. La classification retenue doit correspondre pour la France à celle décrite dans l'arrêté du 16 novembre 2021 fixant la liste des agents biologiques pathogènes.	

<sup>7</sup> Ces lignes directrices ne revêtent pas un caractère réglementaire, mais représentent des exigences ou recommandations des collectifs d'experts de l'Anses dans le cadre de leur travail d'évaluation des risques environnementaux associés à la dissémination de médicaments contenant des OGM.

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
2.2. Phenotypic and Genetic Markers.	Briefly describe the most relevant phenotypic and genetic markers of the parental virus, including information on the viral genome size and the packaging limit of the parental virus.	Le pétitionnaire doit s'attacher à décrire de façon précise les marqueurs phénotypiques et génétiques associés au cycle viral du virus parental.	Le GT estime que la connaissance de ces caractéristiques est nécessaire pour évaluer la capacité et la facilité de dissémination de l'OGM, notamment en cas de modification des propriétés de réplication des virus contenus dans le médicament ou de co-infection avec d'autres virus
2.3. What is the host range of the parental virus?	Describe the hosts in which the parental virus naturally occurs, also including hosts that serve as a reservoir. For each possible host, indicate the tissue and cell tropism. If natural hosts of the parental virus include humans, provide available information about the seroprevalence in the EU.	Quand il(s) est (sont) connu(s), le(s) récepteur(s) cellulaire(s) doit(vent) être précisé(s). Lorsque le virus parental correspond à une souche atténuée, le tropisme de la souche atténuée et de la souche sauvage doit être précisé.	Le GT estime que la connaissance de ces caractéristiques est nécessaire pour évaluer la capacité et la facilité de dissémination de l'OGM, notamment en cas de modification des propriétés de réplication des virus contenus dans le médicament ou de co-infection avec d'autres virus.
2.4. Zoonotic potential of the parental virus.	This Section needs not be filled in case of replication incompetent clinical viral vectors.  If humans are not natural hosts of the parental virus, provide information on the zoonotic potential of the parental virus. Describe also the natural geographic distribution of the parental virus and indicate if the parental virus is endemic in the EU.	Le risque de transmission de l'humain aux autres animaux doit également être précisé (à discuter selon dossiers).	/

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
2.5. Replication properties of the parental virus.	<p>Provide information about the replication of the parental virus. Indicate where replication takes place (cell nucleus, cytoplasm). Is the parental virus capable of establishing latency in the natural host? What are the sequence elements involved in the reactivation process?</p> <p>Provide also any available information on the potential for homologous/non-homologous genomic recombination occurring in nature between viral genomes of the parental virus and related strains or members of the same viral (sub)family.</p>	<p>Le pétitionnaire doit s'attacher à décrire de façon détaillée le cycle viral du virus parental, en précisant notamment la durée du cycle et en décrivant suffisamment les éventuelles étapes d'intégration du virus.</p>	<p>Le GT estime que la connaissance de ces caractéristiques est nécessaire pour évaluer la capacité et la facilité de dissémination de l'OGM, notamment en cas de modification des propriétés de réplication des virus contenus dans le médicament ou de co-infection avec d'autres virus.</p>
2.6. What are the pathogenic properties of the parental virus and what are the available treatment methods?	<p>Describe any pathogenic properties of the parental virus. Where relevant, provide information on pathogenic properties of the parental virus in vulnerable groups such as immunosuppressed individuals, pregnant women and small children. Describe the symptoms caused by the parental virus. Indicate also if therapeutic/prophylactic treatments exist to treat/prevent such an infection.</p>	<p>Les signes cliniques évocateurs de l'infection par le virus parental devront être spécifiés, et distingués des signes cliniques généraux.</p>	
2.7. Provide relevant data on attenuation and biological restrictions of the parental virus.	<p>If the parental virus is an attenuated/restricted virus, the basis for attenuation/restriction should be described. Describe the conditions (steps) needed for reversion of the attenuation/restriction and the factors that may affect reversion.</p>	<p>Le pétitionnaire doit rappeler la littérature scientifique existante décrivant le mécanisme de restriction ou d'atténuation mis en jeu, ou en faire la démonstration expérimentale.</p>	<p>Le GT estime que la connaissance de ces caractéristiques est nécessaire pour évaluer la capacité et la facilité de dissémination de l'OGM, notamment en cas de modification des propriétés de réplication des virus contenus dans le médicament ou de co-infection avec d'autres virus.</p>

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
2.8. What are the transmission routes of the parental virus?	Describe possible transmission routes of the virus. Provide information on viral shedding including asymptomatic shedding of the parental virus. In the case of vector-borne viruses (e.g. arboviruses), indicate the geographic location of the vector.	Le pétitionnaire doit rappeler toute donnée connue relative au profil d'excrétion et à la dose infectante du virus parental. Il doit également préciser si le virus parental est capable de franchir les barrières placentaire ou hémato-testiculaire, et si des cas de transmission verticale sont possibles.	Le GT estime que la connaissance de ces caractéristiques est nécessaire pour évaluer la capacité et la facilité de dissémination de l'OGM, notamment en cas de modification des propriétés de réplication des virus contenus dans le médicament ou de co-infection avec d'autres virus.
2.9. Can the parental virus survive outside the host?	Describe all survival options and the survival time of the parental virus under optimal environmental conditions, and describe the factors that may be of influence.	Le pétitionnaire doit rappeler toute donnée connue relative à la stabilité du virus parental, et notamment sa demi-vie, ainsi que toute donnée connue relative à sa décontamination.	Le GT estime que la connaissance de ces caractéristiques est nécessaire pour évaluer la capacité et la facilité de dissémination de l'OGM, notamment en cas de modification des propriétés de réplication des virus contenus dans le médicament ou de co-infection avec d'autres virus.
2.10. Provide a brief description of the manufacturing process of the clinical vector.	Answer this question preferably by using a diagram that describes the various production steps.  When using plasmids for the manufacturing of the clinical vector, clear maps of the plasmids showing all the constituent parts of the vector should be provided (i.e. in addition to the "transgene plasmid", all other plasmids such as helper, packaging and pseudotyping plasmids should be described). Explain if there are overlapping sequences in the plasmids.	Le pétitionnaire doit préciser le mode de purification ainsi que le seuil maximal de contamination par ADN plasmidique fixé pour libération des lots.	/

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
2.11. Describe the characteristics of the cell lines in which the clinical vector is produced. Also indicate which of the genetic components of the cell could possibly cause complementation or recombination.	<p>The characteristics of all cell lines used and eventual modifications of the cell genome should be explained. Describe the cell types concerned as well as their origin (e.g. human kidney, epithelial cells). The possibility of the genetic material in the cells/cell lines causing a certain interaction with the clinical vector, such as by complementation or recombination should be discussed.</p> <p>Explain if there is a risk of clinical vector modification by trans-complementing sequences. Provide also a description of the identity of these sequences. This can be done on the basis of bioinformatic analysis, such as sequence analysis, alignments or phylogenetic analysis.</p>	Pas de recommandation additionnelle	/
2.12. Contaminating replication-competent virus.	<p>For replication-deficient and conditionally replication-competent clinical vectors, strategies to avoid the generation of replication-competent virus (RCV) should be described. Test methods for detection of replication-competent virus should be described, including information on the specificity and sensitivity thereof. Data from RCV testing at different manufacturing steps should be provided (e.g. virus seed bank, final product). Release criteria with regard to RCV testing should be specified.</p>	<p>Cette rubrique doit être renseignée pour tout dossier relatif à un virus génétiquement modifié répliquatif. Les données relatives aux méthodes de détection et au seuil de contamination lors de la libération des lots devront également être précisées.</p>	<p>Le GT souligne que pour cette section les pétitionnaires se contentent souvent de faire une revue de la littérature, sans réelle évaluation dans le contexte du médicament OGM. Le GT propose qu'une réflexion élargie soit menée avec les autres instances françaises et européennes en charge de l'évaluation de ces médicaments pour définir les tests adéquats à effectuer au regard de l'importance de cette question et du développement croissant d'applications mettant en jeu des vecteurs viraux génétiquement modifiés.</p>
2.13. Provide a diagram ('map') of the clinical vector.	/	Pas de recommandation additionnelle	/

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
2.14. Molecular characterisation of the clinical vector(s).	<p>Provide the annotated sequence of the complete genome (i.e. indicate the location of the sequences encoding the transgene expression cassette(s) and its regulatory elements). As a minimum, the sequence of the elements that could affect the replication ability, host range, tropism, ability to survive outside the host, route of transmission or pathogenic potential of the clinical vector should be provided.</p> <p>Describe in what way the clinical vector deviates from the parental virus at the level of molecular characterisation.</p> <p>Available data supporting genetic stability of the clinical vector should be provided. Deviations should be discussed, in particular the biological significance thereof.</p>	<p>Le pétitionnaire doit fournir une analyse moléculaire correspondant à l'intégralité du génome et à sa stabilité (sur un nombre de passages pertinent par rapport à la dimension des lots de semence, et au moins équivalent au nombre maximal de passages de la souche mère), et décrire spécifiquement tout élément relatif au tropisme ou à la virulence de la souche.</p>	<p>Le GT estime important de renseigner une analyse moléculaire effectuée sur l'intégralité du génome, afin de s'assurer en particulier que des modifications ne sont pas apparues dans le génome viral qui peuvent modifier ses propriétés biologiques. Un séquençage au seul niveau du site d'ingénierie génétique serait ainsi considéré insuffisant.</p>
2.15. Describe the coding genes and the regulatory sequences present in the clinical vector backbone and in the DNA inserted.	<p>A full description must be provided of the inserted or deleted genetic material, also discussing the functions of the sequences, for example:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Expression cassette, including promoter, terminator, and enhancer sequences.</li> <li>o Transgene: e.g. is the expressed product toxic or otherwise harmful to humans (other than the clinical trial subject) or other hosts? Does the transgene provide an advantage for replication/ survival of the clinical vector (vis-à-vis parental virus) or alter the transmission route?</li> <li>o Whether the DNA inserted into the clinical vector contains elements of which the origin or function is unknown.</li> <li>o Whether the clinical vector contains elements that are not specifically intended for the therapeutic functions.</li> </ul>	<p>Pas de recommandation additionnelle</p>	<p>/</p>

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
2.16. Differences between the biological profile of the clinical vector and the parental virus.	<p>Indicate whether the clinical vector particles are pseudotyped and whether the envelope is provided in trans.</p> <p>Explain differences that exist between the clinical vector and the parental virus regarding:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Host range, including host specificity and the tissue and cell tropism.</li> <li>o Transmission route.</li> <li>o Pathogenic properties. Where relevant, consider potential effects in common population and in vulnerable groups such as immunosuppressed individuals, pregnant women, small children, or any other group with a higher risk.</li> <li>o Ability to survive outside the host. If available, provide data on the loss of infectivity of the clinical vector on different materials or in liquids (e.g. waste water).</li> </ul>	<p>Le pétitionnaire doit s'attacher à décrire de façon détaillée toute modification relative au tropisme ou à la virulence de la souche.</p>	<p>Le GT estime que la connaissance de ces caractéristiques est nécessaire pour évaluer la capacité et la facilité de dissémination de l'OGM, notamment en cas de modification des propriétés de réplication des virus contenus dans le médicament ou de co-infection avec d'autres virus.</p>
2.17. Potential for recombination with the parental virus in vivo and description of potential recombinants.	<p>Discuss the potential for homologous recombination in vivo and describe all recombinants that might be generated by homologous recombination with e.g. the parental virus. Discuss the potential biological (including pathogenic) effects of any possible recombination for the population (including for vulnerable groups). Indicate whether the recombinants described have been monitored and detected in previous experiments or after administration to humans.</p>	<p>Pas de recommandation additionnelle</p>	<p>/</p>

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
2.18. Biodistribution and shedding.	<p>Detailed data on vector shedding (including information on the administered dose, the route of administration, and – where available- immune status of the treated subjects) from previous clinical trials with the clinical vector should be provided. Where available and if relevant for the environmental risk assessment, biodistribution data should be provided.</p> <p>If there is no prior clinical experience with the same clinical vector, the potential for shedding should be discussed based on non-clinical data and/or clinical experience from related clinical vectors. If the applicant relies on data from related clinical vectors, the relevance of the data to the product that is the object of this application should be explained considering, in particular, the dose and route of administration.</p> <p>When shedding occurs, the estimated duration should be specified.</p> <p>The methods used for detection of viral shedding including information on the specificity (including ability to detect revertants) and sensitivity thereof should be provided.</p>	<p>Le pétitionnaire doit en particulier rappeler toute donnée connue relative à la détection de particules infectieuses et toute donnée clinique préalablement obtenue, et préciser dans chaque cas la sensibilité et la spécificité des tests utilisés.</p> <p>Le pétitionnaire doit également préciser le risque de transmission verticale de particules infectieuses.</p> <p>Enfin, le pétitionnaire doit rattacher les observations effectuées (lieux de circulation des particules et durée d'excrétion notamment) aux mesures de prévention de dissémination dans l'environnement (section 3.6).</p>	<p>Le GT considère les données permettant la détection des particules infectieuses et la présentation des données cliniques comme les plus informatives pour évaluer un risque d'excrétion.</p>

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
3.1. General information about the clinical trial.	<p>EudraCT-number (where available):</p> <p>Deliberate release reference number (where available and applicable):</p> <p>Title of the clinical trial:</p> <p>Name of principal investigator:</p> <p>This information may be provided in the annex with confidential information.</p> <p>Objective of the study:</p> <p>Intended start and end date:</p> <p>Number of trial subjects that will take part in the study:</p> <p>Indicate if an application related to the same investigational medicinal product has been submitted -or is planned to be submitted- to other EEA Member States. In the affirmative, identify the countries concerned:</p>	<p>Le pétitionnaire doit rappeler l'ensemble des études cliniques effectuées pour le médicament objet de la demande d'AMM, ainsi que toute autorisation préalable d'utilisation. Le pétitionnaire peut également rappeler l'identité du promoteur et les sites investigateurs de chaque étude clinique.</p>	
3.2. Intended location(s) of the study.	<p>The applicant should provide information about the clinical sites located in the country of submission of the application.</p> <p>The following additional information should be provided:</p> <p>§ the location(s) of laboratories (in the country of submission) in which activities with the GMO are carried out under the framework of the clinical trial application should be stated.</p> <p>§ information about the location where the investigational medicinal product is stored (to the extent that the location is in the country of submission but outside the clinical site).</p> <p>§ information about the location where patient's samples that contain GMO's are stored (to the extent that the location is in the country of submission but outside the clinical site).</p>	<p>Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM</p>	/

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
3.3. Storage of the clinical vector at the clinical site.	The applicant should provide information about the storage location, conditions of storage (including restrictions of access), and the maximal storage duration. The applicant should specify if the dose is being prepared in the hospital pharmacy. If the clinical dose is prepared at a location other than the hospital pharmacy, this should be explained.	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/
3.4. Logistics for on-site transportation of the clinical vector.	The applicant should provide information about the logistics for in-house transportation (i.e. transfer of the clinical vector from storage to the administration site and –where applicable- site where dose is prepared). The applicant should provide information about the characteristics of the containers used addressing also disinfection procedures applied and labelling of the containers.	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/
3.5. Information about reconstitution, finished medicinal product and administration to patients.	Reconstitution (where applicable, summarise reconstitution steps): Pharmaceutical form and strength: Mode of administration: Information on dosing and administration schedule (in case of repeated dosing): Information on concomitant medication that may affect the shedding of the clinical vector/ environmental risks (e.g. administration of laxatives, administration of a medicinal product that could enhance the replication activity of the clinical vector, administration of a plasmid-based medicinal product):	Pas de recommandation additionnelle	

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
3.6 Measures to prevent dissemination into the environment.	<p>a) Control measures during reconstitution (if applicable), handling and administration.</p> <p>b) Personal protective equipment.</p> <p>c) Decontamination/cleaning measures after administration or in the case of accidental spilling (i.e. decontamination /cleaning measures of potentially contaminated materials, surfaces and areas). In addition, the disinfection procedures applied should be justified by providing evidence that the chosen method is sufficiently active against the clinical vector.</p> <p>d) Elimination or inactivation of left-overs of the finished product at the end of the clinical trial.</p> <p>e) Waste treatment (including also –where applicable- decontamination and disposal of potentially contaminated waste that accumulates outside the clinical trial site). Where applicable, identify also the company responsible for waste management.</p> <p>f) Are there exclusion criteria applied to the enrolment of patients in the clinical trial to address environmental risks? Are the treated patients subject to restrictions after administration of the product?</p> <p>g) Recommendations given to clinical trial subjects to prevent dissemination.</p> <p>h) Recommendations on donation of blood/cells/tissues/organs by the clinical trial subject.</p> <p>i) Other measures.</p>	<p>Le pétitionnaire doit s'attacher à rapprocher les mesures de gestion proposées aux données de biodistribution et d'excrétion observées (section 2.18), en particulier en termes de durée d'applicabilité de ces mesures. Lorsque approprié, le pétitionnaire doit proposer des mesures spécifiques de contraception. Le pétitionnaire doit enfin également s'attacher à prendre en compte les populations particulières (personnes immuno-déprimées ou atteintes de la même maladie que le patient par exemple) et l'environnement proche du malade.</p> <p>Par ailleurs, il est rappelé que dans le cadre d'une AMM, les patients doivent être exclus indéfiniment de tout don de sang, plasma, cellules, tissus et organes.</p>	

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
3.7. Sampling and further analyses of samples from study subjects	<p>This Section should be filled in where samples that may contain GMOs are being taken from patients in the context of the clinical trial.</p> <p>a) Describe how samples will be handled/stored/transported. To the extent that handling/ storage and transport of samples are treated under same procedures as the clinical vector, cross-reference can be made as appropriate.</p> <p>b) Indicate whether and at which time points samples that may contain the administered clinical vector are taken from study subjects.</p> <p>c) If samples are stored at the clinical site, describe storage location and storage conditions.</p> <p>d) Explain if there is any non-routine* testing of the samples and indicate whether the clinical vector is generated de novo during the testing.</p> <p>*Standard clinical care tests as well as tests required to fulfil long-term follow-up of clinical trial subjects need not be mentioned.</p>	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/
3.8 Emergency response plans.	<p>Emergency response plans for accidental self-administration during handling or administering the clinical vector:</p> <p>Emergency response plans for accidental release into the environment of the clinical vector:</p>	Pas de recommandation additionnelle	/
4.1. Plan of the site(s) concerned	Applicants should provide a copy of the plan of the site where the clinical trial takes place.	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/
4.2 Other information	/	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/

ERA		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sous-section	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandation du GT LD-MED-OGM	Justification
5.1. Risks to healthcare professionals and/or close contacts of the clinical trial subject - Hazard identification	Provide a list of the potential adverse effects (e.g. immune reaction, integration in the genome of the exposed cells, adverse effects linked to the expression of the therapeutic gene, etc.) if transmission of the clinical vector or potential revertants to thirds -including vulnerable groups- occurs through shedding (as described in Section 2.18).	Pas de recommandation additionnelle, le pétitionnaire peut se référer aux documents "Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms – EMEA/CHMP/BWP/473191/2006-Corr" et "Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products - EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006".	/
5.2. Risks to healthcare professionals and/or close contacts of the clinical trial subject - Hazard characterisation	Provide an estimate of the magnitude of each of the identified potential adverse effects (it should be assumed that each of the hazards will occur). Where a quantitative estimation is not possible, a category ("high", "moderate", "low" or "negligible") should be assigned.	Pas de recommandation additionnelle, le pétitionnaire peut se référer aux documents "Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms – EMEA/CHMP/BWP/473191/2006-Corr" et "Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products - EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006".	/
5.3. Risks to healthcare professionals and/or close contacts of the clinical trial subject - Exposure characterisation	Provide an estimate of the likelihood (probability) that each of the identified hazards will occur. Where a quantitative estimation is not possible, a category ("high", "moderate", "low" or "negligible") should be assigned.	Pas de recommandation additionnelle, le pétitionnaire peut se référer aux documents "Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms – EMEA/CHMP/BWP/473191/2006-Corr" et "Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products - EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006".	/

ERA		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sous-section	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandation du GT LD-MED-OGM	Justification
5.4. Risks to healthcare professionals and/or close contacts of the clinical trial subject - Risk characterisation	Considering the magnitude of each of the effects identified and the likelihood of their occurrence, characterise the risk. Where a quantitative estimation is not possible, a category ("high", "moderate", "low" or "negligible") should be assigned.	Pas de recommandation additionnelle, le pétitionnaire peut se référer aux documents "Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms – EMEA/CHMP/BWP/473191/2006-Corr" et "Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products - EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006".	/
5.5. Risks to healthcare professionals and/or close contacts of the clinical trial subject - Risk management strategies	The applicant should explain measures implemented to reduce the potential risks to thirds and/or the environment associated with the clinical use of the clinical vector. This includes -but is not limited to- the measures implemented to prevent the risks of accidental transfer during reconstitution, handling, administration of the product, or during manipulation of patient's samples (after administration of the clinical vector). The applicant should also explain the recommendations that will be provided to the clinical trial subject and/or close contacts to prevent dissemination/accidental contamination. Finally, the applicant should consider if clinical trial subjects should be prevented from donating blood/cells/ tissues/ organs after being administered the clinical vector. This information should be listed in Section 3.6.	Pas de recommandation additionnelle, le pétitionnaire peut se référer aux documents "Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms – EMEA/CHMP/BWP/473191/2006-Corr" et "Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products - EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006".	/
5.6. Risks to the environment - Hazard identification	Provide a list of the potential adverse effects. As appropriate, consider specific environmental conditions that may affect the survival, replication or ability to colonise (wind, water, soil, temperatures, pH, etc).	Le pétitionnaire doit a minima indiquer l'absence de risques pour l'environnement et la justifier, ou, le cas échéant, le(s) préciser.	Le GT estime qu'une absence de risque pour l'environnement n'est pas évidente pour les médicaments contenant des vecteurs viraux génétiquement modifiés (hors AAV), étant donnée la variété des virus parentaux possibles.

ERA		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sous-section	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandation du GT LD-MED-OGM	Justification
5.7. Risks to the environment - Hazard characterisation	Provide an estimate of the magnitude of each of the identified potential adverse effects (it should be assumed that each of the hazards will occur). Where a quantitative estimation is not possible, a category ("high", "moderate", "low" or "negligible") should be assigned.	Pas de recommandation additionnelle, le pétitionnaire peut se référer aux documents "Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms – EMEA/CHMP/BWP/473191/2006-Corr" et "Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products - EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006". En l'absence de risques identifiés pour l'environnement, cette section n'a pas besoin d'être renseignée.	/
5.8. Risks to the environment - Exposure characterisation	Provide an estimate of the likelihood (probability) that each of the identified hazards will occur. Where a quantitative estimation is not possible, a category ("high", "moderate", "low" or "negligible") should be assigned.	Pas de recommandation additionnelle, le pétitionnaire peut se référer aux documents "Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms – EMEA/CHMP/BWP/473191/2006-Corr" et "Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products - EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006". En l'absence de risques identifiés pour l'environnement, cette section n'a pas besoin d'être renseignée.	/

ERA		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sous-section	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandation du GT LD-MED-OGM	Justification
5.9. Risks to the environment - Risk characterisation	Considering the magnitude of each of the effects identified and the likelihood of their occurrence, characterise the risk. Where a quantitative estimation is not possible, a category ("high", "moderate", "low" or "negligible") should be assigned.	Pas de recommandation additionnelle, le pétitionnaire peut se référer aux documents "Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms – EMEA/CHMP/BWP/473191/2006-Corr" et "Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products - EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006". En l'absence de risques identifiés pour l'environnement, cette section n'a pas besoin d'être renseignée.	/
5.10. Risks to the environment - Risk management strategies	The applicant should implement adequate measures to prevent dissemination into the environment. These should be listed in Section 3.6.	Pas de recommandation additionnelle, le pétitionnaire peut se référer aux documents "Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms – EMEA/CHMP/BWP/473191/2006-Corr" et "Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products - EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006". En l'absence de risques identifiés pour l'environnement, cette section n'a pas besoin d'être renseignée.	/
5.11. Overall risk evaluation and conclusions	Evaluate the overall risk of the clinical vector for humans (healthcare professionals and close contacts of the patient) and the environment considering, as applicable, the risk management strategies described in Section 3.6.	Pas de recommandation additionnelle, le pétitionnaire peut se référer aux documents "Guideline on environmental risk assessments for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms – EMEA/CHMP/BWP/473191/2006-Corr" et "Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products - EMEA/CHMP/GTWP/125491/2006". En l'absence de risques identifiés pour l'environnement, cette section n'a pas besoin d'être renseignée.	/

**ANNEXE VII – LIGNES DIRECTRICES RELATIVES A L'EVALUATION DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN CONTENANT DES VECTEURS VIRAUX ADENO-ASSOCIES GENETIQUEMENT MODIFIES<sup>8</sup>**

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
1.1. Identification of the applicant.	Organisation Name: Address Details: Contact person: Telephone No: Email Address:	Pas de recommandation additionnelle.	/
1.2. Identification of the sponsor (to the extent that is different from the applicant).	Organisation Name: Address Details: Contact person: Telephone No: Email Address:	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM.	/
1.3 Identification of the manufacturer of the clinical vector.	Organisation Name: Manufacturing location:	Pas de recommandation additionnelle.	/

<sup>8</sup> Ces lignes directrices ne revêtent pas un caractère réglementaire, mais représentent des exigences ou recommandations des collectifs d'experts de l'Anses dans le cadre de leur travail d'évaluation des risques environnementaux associés à la dissémination de médicaments contenant des OGM.

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
2.1 Description of the production system.	<p>Clear maps of the vectors used for recAAV production (e.g. plasmids, baculoviruses) showing all the constituent parts of the AAV clinical vector should be provided (i.e. in addition to the "transgene vector", all other vectors such as helper, packaging and pseudotyping vectors should be described).</p> <p>The characteristics of all cell lines used and eventual modifications of the cell genome should be explained. Describe the cell type(s) concerned as well as their origin (e.g. human kidney, epithelial cells, insect cells).</p> <p>The possibility of the genetic material in the cells/cell lines causing a certain interaction with the clinical vector, such as by complementation or recombination should be discussed. In particular, the tests applied to identify possible contamination of the cell line by wild-type AAV viruses and/or any virus identified as helper virus for AAV should be explained.</p>	<p>Le pétitionnaire doit préciser le mode de purification ainsi que le seuil maximal de contamination par ADN plasmidique fixé pour libération des lots.</p>	<p>Le GT estime cette information importante, la présence de rep et cap contaminants pouvant favoriser la formation de virus compétents pour la réplication.</p>
2.2. Demonstration of absence of formation of replication-competent virus.	<p>The risk of generation of a replication competent AAV through recombination of the constituent parts of the viral vector system should be minimised. Test methods for detection of replication-competent virus should be described including information on the specificity and sensitivity thereof. Data from RCV testing at different manufacturing steps should be provided (e.g. virus seed bank, final product). Release criteria with regard to RCV testing should be specified.</p>	<p>Cette rubrique doit être renseignée pour tout dossier relatif à un vecteur AAV génétiquement modifié. Les données relatives aux méthodes de détection et au seuil de contamination lors de la libération des lots devront également être précisées.</p>	<p>Le GT souligne que pour cette section les pétitionnaires se contentent souvent de faire une revue de la littérature, sans réelle évaluation dans le contexte du médicament OGM. Le GT propose qu'une réflexion élargie soit menée avec les autres instances françaises et européennes en charge de l'évaluation de ces médicaments pour définir les tests adéquats à effectuer au regard de l'importance de cette question et du développement croissant d'applications mettant en jeu des vecteurs viraux génétiquement modifiés.</p>

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
2.3. Provide a diagram ('map') of the clinical vector.	/	Pas de recommandation additionnelle	/
2.4. Molecular characterisation of the clinical vector	<p>Provide the annotated sequence of the genome (i.e. indicate the location of the sequences encoding the transgene expression cassette(s) and its regulatory elements).</p> <p>Describe in what way the clinical vector deviates from the parental virus at the level of molecular characterisation.</p> <p>Available data supporting genetic stability of the clinical vector should be provided. Deviations should be discussed, in particular the biological significance thereof.</p>	<p>Le pétitionnaire doit fournir une analyse moléculaire correspondant à l'intégralité du génome et à sa stabilité (sur un nombre de passages pertinent par rapport à la dimension des lots de semence, et au moins équivalent au nombre maximal de passages de la souche mère).</p>	<p>Le GT estime que la connaissance de ces caractéristiques est nécessaire pour évaluer la capacité et la facilité de dissémination de l'OGM.</p>
2.5. Description of the insert	<p>The expression cassette e.g. transgene, including regulatory and coding sequences, should be described. In particular, it should be explained if the expressed product is toxic or otherwise harmful to humans (other than the clinical trial subject) or other hosts. Additionally, if the applicant considers that the transgene could confer any advantage for replication/survival of the clinical vector (vis-à-vis the parental virus), this should be explained.</p>	Pas de recommandation additionnelle	/

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
2.6. Biodistribution and shedding	<p>Detailed data on clinical vector shedding (including information on the administered dose, the route of administration, and –where available- immune status of the treated subjects) from previous clinical trials with the clinical vector should be provided. Where available and if relevant for the environmental risk assessment, biodistribution data should be provided.</p> <p>If there is no prior clinical experience with the same clinical vector, the potential for shedding should be discussed based on non-clinical data and/or clinical experience from related clinical vectors. If the applicant relies on data from related clinical vectors, the relevance of the data to the product that is the object of this application should be explained considering, in particular, the dose and route of administration.</p> <p>When shedding occurs, the estimated duration should be specified.</p> <p>The methods used for detection of viral shedding, including information on the specificity and sensitivity thereof, should be provided.</p>	<p>Le pétitionnaire doit en particulier rappeler toute donnée connue relative à la détection de particules infectieuses et toute donnée clinique préalablement obtenue, et préciser dans chaque cas la sensibilité et la spécificité des tests utilisés.</p> <p>Le pétitionnaire doit également préciser le risque de transmission verticale de particules infectieuses.</p> <p>Enfin, le pétitionnaire doit rattacher les observations effectuées (lieux de circulation des particules et durée d'excrétion notamment) aux mesures de prévention de dissémination dans l'environnement (section 3.6).</p>	<p>Le GT considère les données permettant la détection des particules infectieuses et la présentation des données cliniques comme les plus informatives pour évaluer un risque d'excrétion.</p> <p>Le GT estime par ailleurs qu'une section relative au risque d'intégration de l'AAV dans le génome doit être ajoutée au formulaire, notamment au vu du risque de réactivation en cas d'infection a posteriori par un virus <i>helper</i>.</p>
3.1. General information about the clinical trial.	<p>EudraCT-number (where available):</p> <p>Deliberate release reference number (where available and applicable):</p> <p>Title of the clinical trial:</p> <p>Name of principal investigator:</p> <p>This information may be provided in the annex with confidential information.</p> <p>Objective of the study:</p> <p>Intended start and end date:</p> <p>Number of trial subjects that will take part in the study:</p> <p>Indicate if an application related to the same investigational medicinal product has been submitted -or is planned to be submitted- to other EEA Member States. In the affirmative, identify the countries concerned:</p>	<p>Le pétitionnaire doit rappeler l'ensemble des études cliniques effectuées pour le médicament objet de la demande d'AMM, ainsi que toute autorisation préalable d'utilisation. Le pétitionnaire peut également rappeler l'identité du promoteur et les sites investigateurs de chaque étude clinique.</p>	

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
3.2. Intended location(s) of the study.	<p>The applicant should provide information about the clinical sites located in the country of submission of the application.</p> <p>The following additional information should be provided:            § the location(s) of laboratories (in the country of submission) in which activities with the GMO are carried out under the framework of the clinical trial application should be stated.            § information about the location where the investigational medicinal product is stored (to the extent that the location is in the country of submission but outside the clinical site).            § information about the location where patient's samples that contain GMO's are stored (to the extent that the location is in the country of submission but outside the clinical site).</p>	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/
3.3. Storage of the clinical vector at the clinical site.	<p>The applicant should provide information about the storage location, conditions of storage (including restrictions of access), and the maximal storage duration. The applicant should specify if the dose is being prepared in the hospital pharmacy. If the clinical dose is prepared at a location other than the hospital pharmacy, this should be explained.</p>	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/
3.4. Logistics for on-site transportation of the clinical vector.	<p>The applicant should provide information about the logistics for in-house transportation (i.e. transfer of the clinical vector from storage to the administration site and –where applicable- site where dose is prepared). The applicant should provide information about the characteristics of the containers used addressing also disinfection procedures applied and labelling of the containers.</p>	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
3.5. Information about reconstitution, finished medicinal product and administration to patients.	<p>Reconstitution (where applicable, summarise reconstitution steps):            Pharmaceutical form and strength:            Mode of administration:            Information on dosing and administration schedule (in case of repeated dosing):            Information on concomitant medication that may affect the shedding of the clinical vector/ environmental risks (e.g. administration of laxatives, administration of a medicinal product that could enhance the replication activity of the clinical vector, administration of a plasmid-based medicinal product):</p>	Pas de recommandation additionnelle	/
3.6 Measures to prevent dissemination into the environment.	<p>a) Control measures during reconstitution (if applicable), handling and administration.            b) Personal protective equipment.            c) Decontamination/cleaning measures after administration or in the case of accidental spilling (i.e. decontamination /cleaning measures of potentially contaminated materials, surfaces and areas). In addition, the disinfection procedures applied should be justified by providing evidence that the chosen method is sufficiently active against the clinical vector.            d) Elimination or inactivation of left-overs of the finished product at the end of the clinical trial.            e) Waste treatment (including also –where applicable- decontamination and disposal of potentially contaminated waste that accumulates outside the clinical trial site). Where applicable, identify also the company responsible for waste management.            f) Are there exclusion criteria applied to the enrolment of patients in the clinical trial to address environmental risks? Are the treated patients subject to restrictions after administration of the product?            g) Recommendations given to clinical trial subjects to prevent dissemination.            h) Recommendations on donation of blood/cells/tissues/organs by the clinical trial subject.            i) Other measures.</p>	<p>Le pétitionnaire doit s'attacher à rapprocher les mesures de gestion proposées aux données de biodistribution et d'excrétion observées (section 2.6), en particulier en termes de durée d'applicabilité de ces mesures. Lorsqu'approprié, le pétitionnaire doit proposer des mesures spécifiques de contraception. Le pétitionnaire doit enfin également s'attacher à prendre en compte les populations particulières (personnes immuno-déprimées ou atteintes de la même maladie que le patient par exemple) et l'environnement proche du malade. Par ailleurs, il est rappelé que dans le cadre d'une AMM, les patients doivent être exclus indéfiniment de tout don de sang, cellules, tissus et organes.</p>	

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
3.7. Sampling and further analyses of samples from study subjects	<p>This Section should be filled in where samples that may contain GMOs are being taken from patients in the context of the clinical trial.</p> <p>a) Describe how samples will be handled/stored/transported. To the extent that handling/ storage and transport of samples are treated under same procedures as the clinical vector, cross-reference can be made as appropriate.</p> <p>b) Indicate whether and at which time points samples that may contain the administered clinical vector are taken from study subjects.</p> <p>c) If samples are stored at the clinical site, describe storage location and storage conditions.</p> <p>d) Explain if there is any non-routine* testing of the samples and indicate whether the clinical vector is generated de novo during the testing.</p> <p>*Standard clinical care tests as well as tests required to fulfil long-term follow-up of clinical trial subjects need not be mentioned.</p>	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/
4.1. Plan of the site(s) concerned	Applicants should provide a copy of the plan of the site where the clinical trial takes place.	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/
4.2 Other information	/	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/

ERA		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Section	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandation du GT LD-MED-OGM	Justification
5. Specific environmental risk assessment	<p>Considering the specific characteristics of the investigational medicinal product (as described in Section 2 of the application form), the applicant considers that the specific environmental risk assessment provided for in Section 2 of the Good Practice on the assessment of GMO related aspects in the context of clinical trials with AAV clinical vectors is applicable: Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>	Pas de recommandation additionnelle, le pétitionnaire peut se référer au document "Good Practice on the assessment of GMO related aspects in the context of clinical trials with AAV clinical vectors"	/

**ANNEXE VIII – LIGNES DIRECTRICES RELATIVES A L'EVALUATION DES MEDICAMENTS A USAGE HUMAIN CONTENANT DES CELLULES GENETIQUEMENT MODIFIES<sup>9</sup>**

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Section	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
1.1. Identification of the applicant.	Organisation Name: Address Details: Contact person: Telephone No: Email Address:	Pas de recommandation additionnelle	/
1.2. Identification of the sponsor (to the extent that is different from the applicant).	Organisation Name: Address Details: Contact person: Telephone No: Email Address:	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/
<b>1.3. Information about the clinical trial</b>			
1.3.a. General information about the clinical trial.	EudraCT-number (where available): Deliberate release reference number (where available and applicable): Title of the clinical trial: Name of principal investigator: Objective of the study: Intended start and end date: Number of trial subjects that will take part in the study: Indicate if an application related to the same investigational medicinal product has been submitted -or is planned to be submitted- to other EEA Member States. In the affirmative, identify the countries concerned:	Le pétitionnaire doit rappeler l'ensemble des études cliniques effectuées pour le médicament objet de la demande d'AMM, ainsi que toute autorisation préalable d'utilisation. Le pétitionnaire peut également rappeler l'identité du promoteur et les sites investigateurs de chaque étude clinique.	

<sup>9</sup> Ces lignes directrices ne revêtent pas un caractère réglementaire, mais représentent des exigences ou recommandations des collectifs d'experts de l'Anses dans le cadre de leur travail d'évaluation des risques environnementaux associés à la dissémination de médicaments contenant des OGM.

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Section	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
1.3.b. Intended location(s) of the study.	The applicant should provide information about the sites located in the country of submission of the application. In addition to the location of the clinical activities, the location(s) of laboratories <sup>7</sup> in which activities with the GMO are carried out under the terms of this application should be stated (e.g. location of storage of the investigational medicinal product, location of storage of samples from clinical trial subjects that contain GMOs).	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/
1.3.c. Logistics for on-site transportation of the clinical vector	The applicant should provide information about the logistics for in-house transportation.	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/
<b>2.1 Characterisation of the finished investigational medicinal product.</b>			
2.1.a. General information	Description of the finished medicinal product Autologous <input type="checkbox"/> Allogeneic <input type="checkbox"/> Specify type of cells (e.g. hematopoietic stem cells...): Viral vector used: Retrovirus <input type="checkbox"/> Lentivirus <input type="checkbox"/> Adeno-associated virus ("AAV") <input type="checkbox"/> If viral vector used is AAV, does the production system of the AAV contain a replication-competent helper virus? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Human cells genetically modified without the use of a viral vector: Specify transfer system used: Short description of the modifications made to the cells: Pharmaceutical form: Mode of administration:	Pas de recommandation additionnelle	/

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Section	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
2.1.b. Absence of replication competent virus particles in the finished product	<p>The applicant should demonstrate absence of formation of replication competent virus at the level of the viral production system or, alternatively, demonstrate absence of replication competent virus in the finished product in accordance with the Good Practice on the assessment of GMO-related aspects in the context of clinical trials with human cells genetically modified.</p> <p>When a helper virus is used in the production system, the applicant should demonstrate that the finished product does not contain residual helper virus. This may be demonstrated at the level of the viral vector.</p> <p>This section should not be filled in case of human cells genetically modified without the use of a viral vector.</p>	<p>Cette rubrique doit être renseignée pour tout dossier relatif à une cellule modifiée à l'aide d'un vecteur viral. Les données relatives aux méthodes de détection et au seuil de contamination lors de la libération des lots devront également être précisées.</p>	<p>Le GT souligne que pour cette section les pétitionnaires se contentent souvent de faire une revue de la littérature, sans réelle évaluation dans le contexte du médicament OGM. Le GT propose qu'une réflexion élargie soit menée avec les autres instances françaises et européennes en charge de l'évaluation de ces médicaments pour définir les tests adéquats à effectuer au regard de l'importance de cette question et du développement croissant d'applications mettant en jeu des vecteurs viraux génétiquement modifiés.</p>

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Section	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
2.1.c. Presence of residual infectious viral vector particles in the finished product	<p>The applicant should submit information in accordance with subsection (i) or (ii) as appropriate. This section needs not be filled-in for human cells genetically modified by means of AAVs or in case of human cells genetically modified without a viral vector.</p> <p>(i) Negligible amounts of residual infectious viral vector particles in the finished product: The applicant should demonstrate that residual infectious retro/lentiviral vector particles have been reduced to negligible concentrations in accordance with the Good Practice on the assessment of GMO-related aspects in the context of clinical trials with human cells genetically modified.</p> <p>(ii) Presence of residual infectious viral vector particles in the finished product: If residual infectious retro/lentiviral vector particles have not been reduced to negligible concentrations, the applicant should provide an estimation of the number of residual infectious retro/lentiviral vector particles present in the finished product in accordance with the Good Practice on the assessment of GMO-related aspects in the context of clinical trials with human cells genetically modified.</p> <p>The applicant should also provide evidence (i.e. data -including literature data- and/or sound scientific arguments) to justify that the residual vector particles present in the finished product do not pose more than a negligible risk to the environment. Such evidence may be based on the expected inactivation/clearance of the residual infectious vector particles after administration of the finished product and/or the specific characteristics of the vector used for transduction, including the characteristics of the insert. If environmental risks cannot be excluded, additional risk measures should be put in place and described in Section 3 in order to reduce the environmental risk to a negligible level.</p>	<p>Dans le cas (ii), le pétitionnaire doit préciser si le virus utilisé est capable de franchir les barrières placentaire ou hémato-testiculaire, et si des cas de transmission verticale sont possibles.</p>	<p>Le GT estime que la présence résiduelle de tout outil de transformation (RNP ou ARN par exemple), et non uniquement de particules virales, doit être renseignée par le pétitionnaire.</p>

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Section	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
<b>2.2. Molecular characterisation of the applied vectors</b>			
2.2.a. Map of the construct	/	Pas de recommandation additionnelle	/
2.2.b. Description of each of the components of the vector	<p>Provide information about the replication of the parental virus. Indicate where replication takes place (cell nucleus, cytoplasm). Is the parental virus capable of establishing latency in the natural host? What are the sequence elements involved in the reactivation process?</p> <p>Provide also any available information on the potential for homologous/non-homologous genomic recombination occurring in nature between viral genomes of the parental virus and related strains or members of the same viral (sub)family.</p>	Pas de recommandation additionnelle	/
3.1. Measures to prevent risks of accidental transfer during administration to health care professionals and other staff involved in the transport/handling/administration of the product	The applicant should provide an overview of relevant (hospital hygiene) measures that will be taken, including personal protective equipment and a description of measures to take in case of accidental self-administration of the investigational medicinal product (e.g. needle stick).	Le pétitionnaire doit s'attacher à prendre en compte les populations particulières (personnes immuno-déprimées ou atteintes de la même maladie que le patient par exemple).	
3.2. Risk minimisation strategies regarding patients	The applicant should explain if it is considered that patients should be prevented from donating blood/cells/tissues/organs after being administered the human cells genetically modified.	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Section	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
3.3. Measures to prevent dissemination into the environment	Decontamination/cleaning measures after administration: Elimination or inactivation of left-overs of the finished product at the end of the clinical trial: Waste treatment:	Pas de recommandation additionnelle /	
3.4. Other risk minimisation measures	This section should only be completed if the applicant considers that there are additional risk minimisation measures that should be implemented.	Le pétitionnaire doit s'attacher, si des particules infectieuses sont encore présentes dans les cellules (section 2.1.c), à proposer des mesures de gestion appropriée pour l'environnement proche du patient. Lorsque approprié, le pétitionnaire doit proposer des mesures spécifiques de contraception. Le pétitionnaire doit enfin également s'attacher à prendre en compte les populations particulières (personnes immuno-déprimées ou atteintes de la même maladie que le patient par exemple).	
5.1. Manufacturing site	Organisation Name: Address Details: Contact person: Telephone No: Email Address: License number (if the site is not in the country of application, please indicate the country where the manufacturing takes place): Containment level:	Pas de recommandation additionnelle	
<b>5.2. Application for manufacturing license</b>	This Section should only be completed if the applicant is also responsible for the manufacturing of the investigational medicinal product and seeks authorisation of the manufacturing site responsible for the transduction of the cells or other downstream manufacturing activities.		

Dossier technique		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Section	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
5.2.a. Administrative information about the site	<p>Organisation name: Address details: Contact person: Telephone No: Email Address:</p>	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/
5.2.b. Description of manufacturing operations and risk minimisation measures	<p>Information about the vector production system: The production cell line contains HIV 1 or 2, HTLV 1 or 2, SIV or other relevant retro-lentivirus that could lead to complementation/recombination of the retro/lentiviral vector (relevant for human cells genetically modified by means of retro/lentiviral vectors): Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Cells from HIV/HTLV positive donors are excluded (relevant for human cells genetically modified by means of retro/lentiviral vectors): Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Please provide a detailed description of the each of the components of the vector and characterisation of the critical elements of the helper/packaging vectors. Deviations from the predicted sequences have been identified at the level of molecular characterisation of the applied vectors. In the affirmative, please provide details. Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>  Description of manufacturing operations  Risk minimisation measures</p>	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/
5.2.c. Level of containment	/	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/
6.1. Plan of the site(s) concerned	/	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/
6.2. Other information	/	Non applicable dans le cadre d'une demande d'AMM	/

ERA		Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Section	Explication disponible dans la "Common application form"	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
4. Specific environmental risk assessment	<p>Having regard to the specific characteristics of the investigational medicinal product (as described in Section 2) and, where appropriate, the implemented control measures (as described in Section 3) the applicant considers that the specific environmental risk assessment provided for in the Good Practice on the assessment of GMO-related aspects in the context of clinical trials with human cells genetically modified is applicable: Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>If the investigational medicinal product consists of human cells genetically modified by means of retro/lentiviral vectors and residual infectious retro/lentiviral vector particles have not been reduced to negligible concentrations in the finished product, the applicant considers, on the basis of the information provided in Section 2.1 (c)(ii) and –where appropriate- any specific risk minimisation measures provided for in Section 3, that the presence of residual viral vector particles in the finished product does not pose more than negligible risks to the environment: Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>	<p>Le pétitionnaire doit démontrer que la persistance des cellules génétiquement modifiée n'est pas altérée par la modification, notamment du fait de potentiels effets <i>off-target</i> lorsque applicable.</p> <p>Le pétitionnaire peut de plus se référer au document "Good Practice on the assessment of GMO-related aspects in the context of clinical trials with human cells genetically modified".</p>	

**ANNEXE IX – LIGNES DIRECTRICES RELATIVES A L'EVALUATION DES MEDICAMENTS VETERINAIRES CONTENANT DES ORGANISMES GENETIQUEMENT MODIFIES<sup>10</sup>**

Dossier technique	Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
<b>I – INFORMATIONS D'ORDRE GÉNÉRAL</b>		
A. Nom et adresse du notifiant (société ou institut).	Pas de recommandation spécifique	/
B. Nom, qualifications et expérience des scientifiques responsables.	Pas de recommandation spécifique	/
C. Titre du projet.	Pas de recommandation spécifique	/
<b>II. INFORMATIONS CONCERNANT LE OU LES OGM</b>		
<b>A. Caractéristiques du ou des organismes a) donneurs b) récepteurs ou c) (le cas échéant) parentaux</b>		
A.1. Nom scientifique.	Pas de recommandation spécifique	/
A.2. Taxinomie.	Pas de recommandation spécifique	/
A.3. Autres noms (nom usuel, nom de la souche, etc.).	Pas de recommandation spécifique	/
A.4. Caractéristiques phénotypiques et génétiques.	Le pétitionnaire doit s'attacher à décrire de façon précise les marqueurs phénotypiques et génétiques associés au cycle viral du virus parental.	Le GT estime que la connaissance de ces caractéristiques est nécessaire pour évaluer la capacité et la facilité de dissémination de l'OGM, notamment en cas de modification des propriétés de réplication des virus contenus dans le médicament ou de co-infection avec d'autres virus.
A.5. Degré de parenté entre les organismes donneurs et récepteurs ou entre les organismes parentaux.	Pas de recommandation spécifique	/
A.6. Description des techniques d'identification et de détection.	La technique décrite doit concerner une région non modifiée dans l'OGM contenu dans le médicament.	Le GT considère que la fiabilité de la technique ne doit pas être diminuée par la modification génétique.
A.7. Sensibilité, fiabilité (en termes quantitatifs) et spécificité des techniques de détection et d'identification.	Pas de recommandation spécifique	/

<sup>10</sup> Ces lignes directrices ne revêtent pas un caractère réglementaire, mais représentent des exigences ou recommandations des collectifs d'experts de l'Anses dans le cadre de leur travail d'évaluation des risques environnementaux associés à la dissémination de médicaments contenant des OGM.

Dossier technique	Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
A.8. Description de la distribution géographique et de l'habitat naturel de l'organisme, y compris des informations sur les prédateurs naturels, les proies, les parasites, les concurrents, les symbiotes et les hôtes.	Les zones d'élevage ou d'habitat des espèces cibles et non-cibles du médicament doivent être mises en parallèle de la distribution géographique de l'organisme parental.	
A.9. Organismes avec lesquels on sait que le transfert de matériel génétique se fait dans des conditions naturelles.	Pas de recommandation spécifique	/
A.10. Vérification de la stabilité génétique des organismes et facteurs affectant cette stabilité.	Pas de recommandation spécifique	/
<p>A.11. Traits pathologiques, écologiques et physiologiques des organismes:</p> <p>a) classification de la dangerosité selon les règles communautaires en vigueur concernant la protection de la santé humaine et/ou de l'environnement ;</p> <p>b) temps de génération dans les écosystèmes naturels, cycle de reproduction sexuée et asexuée ;</p> <p>c) informations sur la survie, y compris le rythme saisonnier et l'aptitude à former des structures de survie ;</p> <p>d) pathogénicité: infectivité, toxigénicité, virulence, allergénicité, porteurs (vecteurs) d'agents pathogènes, vecteurs possibles, gamme d'hôtes, y compris les organismes non-cibles; activation possible de virus latents (pro-virus); faculté de coloniser d'autres organismes ;</p> <p>e) résistance aux antibiotiques et utilisation potentielle de ces antibiotiques chez les hommes et les organismes domestiques à des fins prophylactiques et thérapeutiques ;</p> <p>f) implication dans les processus environnementaux: production primaire, cycle des éléments nutritifs, décomposition de matière organique, respiration, etc.</p>	Pas de recommandation spécifique	/

Dossier technique	Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
<p>A.12. Nature des vecteurs indigènes</p> <p>a) séquence; b) fréquence de mobilisation; c) spécificité; d) présence de gènes qui confèrent de la résistance.</p>	Pas de recommandation spécifique	/
A.13. Historique des modifications génétiques précédentes.	Le pétitionnaire peut rappeler également l'historique d'utilisation de médicaments contenant des OGM de nature proche à celui concerné par la demande (vecteur ou virus parental identique par exemple).	Le GT considère nécessaire d'obtenir des points de comparaison quant au risque de dissémination de ce dernier (en particulier dans le cadre d'une demande d'autorisation d'essai clinique, aucune donnée n'étant alors encore disponible quant au risque de dissémination de l'OGM objet de la demande).
<b>B. Caractéristiques du vecteur</b>		
B.1. Nature et provenance du vecteur.	Pas de recommandation spécifique	/
B.2. Séquence de transposons, de vecteurs et d'autres segments génétiques non codants utilisés pour construire les OGM et le vecteur introduit et pour rendre l'insert fonctionnel dans l'OGM.	Pas de recommandation spécifique	/
B.3. Fréquence de mobilisation du vecteur inséré et/ou capacités de transfert génétique et méthodes de détermination.	Pas de recommandation spécifique	/
B.4. Informations sur la mesure dans laquelle le vecteur se limite à l'ADN requis pour réaliser la fonction voulue.	Pas de recommandation spécifique	/
<b>C. Caractéristiques de l'organisme génétiquement modifié</b>		

Dossier technique	Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
<p>C.1. Informations concernant la modification génétique</p> <p>a) méthodes utilisées pour la modification ;  b) méthodes utilisées pour la construction et l'introduction de l'insert/des inserts dans le récepteur ou pour la suppression d'une séquence ;  c) description de la construction de l'insert et/ou du vecteur ;  d) pureté de l'insert par rapport à toute séquence inconnue et informations sur la mesure dans laquelle la séquence insérée se limite à l'ADN requis pour réaliser la fonction voulue ;  e) méthodes et critères utilisés pour la sélection ;  f) séquence, identité fonctionnelle et localisation du ou des segments d'acide nucléique modifiés, insérés ou supprimés en question, avec indication, en particulier, de toute séquence nocive connue.</p>	<p>Le pétitionnaire doit préciser s'il y a eu sélection clonale de l'OGM contenu dans le médicament.</p>	<p>Le GT estime que l'information relative à la sélection clonale est nécessaire pour mieux apprécier l'identité et la stabilité de l'OGM contenu dans le médicament objet de la demande.</p>

Dossier technique	Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
<p>C.2. Informations sur l'OGM final</p> <p>a) description du ou des traits génétiques ou des caractéristiques phénotypiques, et notamment des nouveaux traits et caractéristiques qui peuvent être exprimés ou de ceux qui ne peuvent plus l'être;</p> <p>b) structure et quantité de l'acide nucléique vecteur et/ou donneur restant dans la construction finale de l'organisme modifié;</p> <p>c) stabilité de l'organisme en termes de caractères génétiques;</p> <p>d) taux et niveau d'expression du nouveau matériel génétique. Méthodes et sensibilité de la mesure;</p> <p>e) activité de la ou des protéines exprimées;</p> <p>f) description des techniques d'identification et de détection, y compris les techniques d'identification et de détection de la séquence et du vecteur insérés;</p> <p>g) sensibilité, fiabilité (en termes quantitatifs) et spécificité des techniques de détection et d'identification;</p> <p>h) historique des disséminations ou utilisations précédentes de l'OGM;</p> <p>i) considérations concernant la santé humaine et la santé des animaux, ainsi que la santé des plantes:</p> <p>i) effets toxiques ou allergisants des OGM et/ou de leurs produits métaboliques;</p> <p>ii) comparaison entre la pathogénicité de l'organisme modifié et celle de l'organisme donneur, récepteur ou (le cas échéant) parental;</p> <p>iii) capacité de colonisation;</p> <p>iv) si l'organisme est pathogène pour les humains ne souffrant pas de déficiences immunitaires: maladies provoquées et mécanismes de la pathogénicité, y compris le mode de propagation et la virulence, mode de transmission, dose infectante, gamme d'hôtes, possibilité d'altération; capacité de survie à l'extérieur de l'hôte humain, présence de vecteurs ou de moyens de dissémination, stabilité biologique, spectre de résistance aux antibiotiques, allergénicité, existence de thérapies appropriées;</p> <p>v) autres dangers liés au produit.</p>	<p>Le pétitionnaire doit fournir une analyse moléculaire correspondant à l'intégralité du génome et à sa stabilité (sur un nombre de passages pertinent par rapport à la dimension des lots de semence, et au moins équivalent au nombre maximal de passages de la souche mère).</p> <p>Le pétitionnaire doit s'attacher à décrire de façon détaillée toute modification relative au tropisme ou à la virulence de la souche.</p> <p>Enfin, le pétitionnaire doit préciser la formulation du médicament, en particulier dans le cas de vaccins plurivalents, et discuter le cas échéant les interactions possibles avec les autres souches.</p>	<p>Le GT estime important de renseigner une analyse moléculaire effectuée sur l'intégralité du génome, afin de s'assurer en particulier que des modifications ne sont pas apparues dans le génome viral qui peuvent modifier ses propriétés biologiques. Un séquençage au seul niveau du site d'ingénierie génétique serait ainsi considéré insuffisant.</p>

Dossier technique	Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
<b>III – INFORMATIONS SUR LES CONDITIONS DE LA DISSÉMINATION ET L'ENVIRONNEMENT RÉCEPTEUR</b>		
<p>A. Informations sur la dissémination</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Description de la dissémination volontaire projetée, y compris le ou les buts poursuivis et les produits prévus.</li> <li>2. Dates prévues pour la dissémination, calendrier de l'expérience, y compris fréquence et durée des disséminations.</li> <li>3. Préparation du site avant la dissémination.</li> <li>4. Étendue du site.</li> <li>5. Méthode(s) de dissémination envisagée(s).</li> <li>6. Quantités d'OGM qui seront disséminées.</li> <li>7. Perturbations du site (type et méthode de culture, exploitation minière, irrigation ou autres activités).</li> <li>8. Mesures de protection des travailleurs prises pendant la dissémination.</li> <li>9. Traitement du site après la dissémination.</li> <li>10. Techniques prévues pour l'élimination ou l'inactivation des OGM à la fin de l'expérience.</li> <li>11. Informations sur de précédentes disséminations de l'OGM, en particulier à différentes échelles et dans des écosystèmes différents et résultats concernant ces disséminations.</li> </ol>	<p>Le pétitionnaire doit rappeler l'intégralité des essais cliniques précédemment effectués sur le médicament objet de la demande.</p>	

Dossier technique	Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
<p>B. Informations sur l'environnement (à la fois sur le site même et sur l'environnement plus étendu)</p> <p>1. Situation géographique et coordonnées du ou des sites (dans le cas des notifications au titre de la partie C, le ou les sites de dissémination seront les zones prévues pour l'utilisation du produit).</p> <p>2. Proximité physique ou biologique d'êtres humains ou d'autres biotes importants.</p> <p>3. Proximité de biotopes, de zones protégées ou d'approvisionnements en eau potable importants.</p> <p>4. Caractéristiques climatiques de la ou des régions susceptibles d'être affectées.</p> <p>5. Caractéristiques géographiques, géologiques et pédologiques.</p> <p>6. Flore et faune, y compris les cultures, le bétail et les espèces migratrices.</p> <p>7. Description des écosystèmes, cibles ou non, susceptibles d'être affectés.</p> <p>8. Comparaison de l'habitat naturel de l'organisme récepteur avec le ou les sites envisagés pour la dissémination.</p> <p>9. Toute évolution ou modification de l'utilisation des terrains prévue dans la région et qui peut influencer les conséquences de la dissémination pour l'environnement.</p>	<p>Les zones d'élevage ou d'habitat des espèces cibles et non-cibles du médicament doivent être mises en parallèle de la distribution géographique de l'organisme parental.</p>	
<p><b>IV. INFORMATIONS SUR LES INTERACTIONS ENTRE LES OGM ET L'ENVIRONNEMENT</b></p>		
<p>A. Caractéristiques affectant la survie, la multiplication et la dissémination</p> <p>1. Caractères biologiques qui affectent la survie, la multiplication et la dispersion.</p> <p>2. Conditions environnementales connues ou prévues qui peuvent influencer sur la survie, la multiplication et la dissémination (vent, eau, sol, température, pH, etc.).</p> <p>3. Sensibilité à des agents spécifiques.</p>	<p>Pas de recommandation spécifique</p>	<p>/</p>
<p><i>B. Interactions avec l'environnement</i></p>		

Dossier technique	Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
B.1. Habitat prévisible des OGM.	Les zones d'élevage ou d'habitat des espèces cibles et non-cibles du médicament doivent être mises en parallèle de la distribution prévisible de l'organisme modifié.	/
B.2. Études du comportement et des caractéristiques des OGM ainsi que de leur impact écologique, effectuées dans des environnements naturels simulés tels que microcosmes, chambres de croissance ou serres.	Pas de recommandation spécifique	
B.3. Capacité de transfert génétique: a) transfert, après la dissémination, du matériel génétique des OGM dans des organismes se trouvant dans les écosystèmes affectés; b) transfert, après la dissémination, du matériel génétique d'organismes indigènes dans les OGM.	Le pétitionnaire doit prendre en compte d'une part la possibilité d'administration du médicament en élevage multi-espèces, et d'autre part la possibilité de l'administration de médicaments multiples (en particulier s'agissant des vaccins).	Le GT considère que le risque de dissémination peut être modifié en élevage multi-espèces, et qu'une interaction entre souches est à envisager dans le cas d'administration de multiples vaccins.
B.4. Probabilité, après la dissémination, d'une sélection menant à l'expression de caractères inattendus et/ou indésirables dans l'organisme modifié.	Pas de recommandation spécifique	/
B.5. Mesures employées pour assurer et vérifier la stabilité génétique. Description des caractères génétiques qui peuvent empêcher ou réduire au minimum la dispersion du matériel génétique. Méthodes de vérification de la stabilité génétique.	Pas de recommandation spécifique	/
B.6. Voies de dispersion biologique, modes connus ou possibles d'interaction avec l'agent disséminateur, y compris l'inhalation, l'ingestion, le contact superficiel, l'enfouissement, etc.	Pas de recommandation spécifique	/
B.7. Description des écosystèmes dans lesquels les OGM peut se propager.	Pas de recommandation spécifique	/
B.8. Possibilité d'accroissement excessif de la population dans l'environnement.	Pas de recommandation spécifique	/
B.9. Avantage sélectif des OGM par rapport aux organismes récepteurs ou parentaux non modifiés.	Pas de recommandation spécifique	/

Dossier technique	Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
B.10. Identification et description des organismes cibles, le cas échéant.	Pas de recommandation spécifique	/
B.11. Mécanisme et résultat prévus de l'interaction entre les OGM disséminés et les organismes cibles, le cas échéant.	Pas de recommandation spécifique	/
B.12. Identification et description d'organismes non-cibles susceptibles d'être affectés par la dissémination des OGM et mécanismes prévus de toute interaction négative identifiée.	Pas de recommandation spécifique	/
B.13. Probabilité de changement, après la dissémination, dans les interactions biologiques ou dans la gamme d'hôtes.	Pas de recommandation spécifique	/
B.14. Interactions connues ou prévues avec des organismes non-cibles dans l'environnement, notamment les concurrents, proies, hôtes, symbiotes, prédateurs, parasites et agents pathogènes.	Pas de recommandation spécifique	/
B.15. Implications connues ou prévues dans les processus biogéochimiques.	Pas de recommandation spécifique	/
B.16. Autres interactions potentielles avec l'environnement.	Pas de recommandation spécifique	/
<b>V. INFORMATIONS SUR LES PLANS DE SURVEILLANCE, DE CONTRÔLE, DE TRAITEMENT DES DÉCHETS ET D'INTERVENTION D'URGENCE</b>		
<p>A. Techniques de surveillance</p> <p>1. Méthodes de traçage des OGM et de suivi de leurs effets. 2. Spécificité (pour identifier les OGM et pour les distinguer des organismes donneurs, récepteurs et, le cas échéant, parentaux), sensibilité et fiabilité des techniques de contrôle. 3. Techniques de détection du transfert à d'autres organismes du matériel génétique donné. 4. Durée et fréquence de la surveillance.</p>	<p>Le pétitionnaire doit décrire la pharmacovigilance associée à l'émergence de souches recombinantes, et notamment les événements qui peuvent conduire à rechercher ces souches (comme une augmentation de la mortalité des animaux vaccinés par exemple).</p>	

Dossier technique	Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sections	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
<p>B. Contraintes imposées à la dissémination</p> <p>1. Méthodes et procédures appliquées pour éviter et/ou réduire au minimum la propagation des OGM au-delà du site de dissémination ou de la zone d'utilisation désignée.</p> <p>2. Méthodes et procédures appliquées pour protéger le site contre l'intrusion de personnes non autorisées.</p> <p>3. Méthodes et procédures appliquées pour empêcher d'autres organismes de pénétrer sur le site.</p>	Pas de recommandation spécifique	/
<p>C. Traitement des déchets</p> <p>1. Type de déchets produits.</p> <p>2. Quantité de déchets prévue.</p> <p>3. Description du traitement envisagé.</p>	L'utilisation ou non de la filière DASRI (déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés) doit être précisée.	
<p>D. Plans d'intervention d'urgence</p> <p>1. Méthodes et procédures de contrôle des OGM au cas où ils se propageraient de manière inattendue.</p> <p>2. Méthodes de décontamination des zones affectées, par exemple éradication des OGM.</p> <p>3. Méthodes d'élimination ou d'assainissement des plantes, des animaux, des sols, etc., qui ont été exposés pendant ou après la propagation.</p> <p>4. Méthodes d'isolement du site affecté par la propagation.</p> <p>5. Plans de protection de la santé humaine et de l'environnement en cas d'apparition d'effets indésirables.</p>	Pas de recommandation spécifique	/

ERA	Lignes directrices du GT LD-MED-OGM	
Sous-section	Recommandations du GT LD-MED-OGM	Justifications
ENVIRONMENTAL RISK ASSESSMENT	Pas de recommandation spécifique - en attente de la publication d'une "Notice to applicants" actualisée.	/