

## **Guide complémentaire Thérapie génique/OGM données environnementales**

**Numéro d'identification :** BW315\_00\_972

**Version :** 5.0

**Date de validité :** 28.04.2023

## Sommaire

<b>1</b>	<b>Terminologie, définitions, abréviations .....</b>	<b>3</b>
1.1	Définition du terme « microorganismes génétiquement modifiés » (OGM).....	3
<b>2</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>3</b>
2.1	Bases légales .....	5
<b>3</b>	<b>Objet.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>4</b>	<b>Champ d'application .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>5</b>	<b>Documents connexes.....</b>	<b>6</b>
<b>6</b>	<b>Description - Documentation contenant les données environnementales.....</b>	<b>8</b>
6.1	Informations générales .....	8
6.2	Détermination et évaluation des risques pour l'être humain et l'environnement (évaluation des risques).....	9
6.2.1	Remarques sur l'évaluation des risques .....	9
6.2.1.1	Evaluation des risques liés aux produits de thérapie génique contenant des gènes de résistance aux antibiotiques .....	10
6.2.2	Documentation se rapportant à l'évaluation des risques dans le cas A.....	10
6.2.2.1	Informations sur la biodistribution et sur l'excrétion.....	10
6.2.2.2	Description du risque pour l'être humain et l'environnement.....	11
6.2.2.3	Description des mesures de sécurité requises.....	11
6.2.3	Documentation se rapportant à l'évaluation des risques dans le cas B1 .....	11
6.2.3.1	Informations sur les conditions d'hospitalisation des sujets de recherche .....	11
6.2.3.2	Description du risque pour l'être humain et l'environnement.....	11
6.2.3.3	Description des mesures de sécurité nécessaires .....	11
6.2.4	Documentation se rapportant à l'évaluation des risques dans le cas B2.....	12
6.2.4.1	Informations détaillées sur les propriétés du produit thérapeutique testé.....	12
6.2.4.2	Description du risque pour l'être humain et l'environnement.....	12
6.2.4.3	Description des mesures de sécurité nécessaires .....	12
<b>7</b>	<b>Dispositions transitoires.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
<b>8</b>	<b>Annexe .....</b>	<b>13</b>
8.1	Annexe 1 .....	13
8.2	Annexe 2 .....	14
8.3	Annexe 3 .....	15
8.4	Annexe 4 .....	16
8.5	Annexe 5 .....	18

8.6	Annexe 6 .....	19
-----	----------------	----

## 1 Terminologie, définitions, abréviations

### 1.1 Définition du terme « microorganismes génétiquement modifiés » (OGM)

En vertu de l'art. 22, al. 2, OClin, c'est la définition de l'ordonnance sur l'utilisation d'organismes dans l'environnement (ordonnance sur la dissémination dans l'environnement, ODE) du 10 septembre 2008 (état au 1<sup>er</sup> janvier 2014 <sup>1</sup>) qui est retenue pour « OGM » (art. 3, let. a [organismes], b [microorganismes], d [organismes génétiquement modifiés] et e [organismes pathogènes]).

Les microorganismes sont des entités microbiologiques cellulaires ou non, capables de se reproduire ou de transférer du matériel génétique, en particulier les bactéries, les algues, les champignons, les protozoaires, les virus et les viroïdes ; les cultures de cellules, les parasites, les prions et le matériel génétique ayant une activité biologique ainsi que les mélanges et objets qui contiennent de telles entités leur sont assimilés.

Les organismes pathogènes sont des organismes qui peuvent provoquer des maladies chez l'être humain, les animaux et les plantes domestiqués, la flore et la faune sauvages ou chez d'autres organismes ainsi que les organismes exotiques qui sont aussi pathogènes.

Les microorganismes sont dits génétiquement modifiés lorsque leur matériel génétique a été modifié par des techniques de modification génétique, d'une manière qui ne se produit pas naturellement par croisements ou recombinaison naturelle (pour la définition de « techniques de modification génétique », cf. Annexe 2 du présent document).

Dans le présent Guide complémentaire, on entend par matériel génétique ayant une activité biologique les séquences d'ADN et d'ARN qui ne sont pas capables de se reproduire elles-mêmes (p. ex. plasmides), mais qui se transmettent et peuvent devenir infectieuses ou qui sont capables d'avoir un effet sur un organisme ou sur l'être humain, telle que l'expression d'une protéine, une réponse immunitaire ou une inhibition de la division cellulaire.

Les microorganismes génétiquement modifiés et les matériels génétiques ayant une activité biologique faisant l'objet d'essais cliniques sont en règle générale :

- des vecteurs viraux ;
- des acides nucléiques nus (p. ex. plasmides) ;
- des acides nucléiques complexés (p. ex. avec du DEAE-dextran) ou
- des bactéries.

Toutes ces entités sont regroupées ci-après sous le terme de « produits thérapeutiques testés ».

## 2 Introduction

Guide complémentaire relatif à la constitution d'une documentation sur les risques potentiels pour l'être humain et l'environnement (données environnementales) à remettre dans le cadre des demandes d'autorisation d'essais cliniques de thérapie génique somatique et de produits thérapeutiques contenant des microorganismes génétiquement modifiés.

<sup>1</sup> [Ordonnance sur la dissémination dans l'environnement, ODE](#)

Le présent Guide complémentaire sur la thérapie génique/les données environnementales relatives aux OGM détaille quelles informations doivent être remises à l'autorité en charge de la délivrance des autorisations (Swissmedic) en vue de l'évaluation du risque pour l'être humain et l'environnement lors d'essais cliniques de thérapie génique somatique et de produits thérapeutiques contenant des microorganismes génétiquement modifiés (OGM). Ce document a pour but d'indiquer en toute transparence au requérant quelles informations relatives aux données environnementales doivent être communiquées avec la demande d'autorisation.

Le présent document tient compte du fait que les préparations qui font l'objet de l'essai sont en règle générale des vecteurs viraux, des plasmides ou des bactéries. Ainsi les risques d'une éventuelle excrétion du produit thérapeutique testé par les sujets de recherche et, partant, d'une possible dissémination dans l'environnement représentent-ils un élément central du présent Guide complémentaire.

Dans ce contexte, le Guide complémentaire sur la thérapie génique/les données environnementales relatives aux OGM souligne l'importance de la prise en compte dans l'évaluation des risques d'une éventuelle capacité de réplication du produit thérapeutique ou de réversion lui conférant une capacité de réplication.

Dans la perspective de l'évaluation des risques, le présent Guide complémentaire distingue par conséquent les cas suivants :

- Les instructions de la partie « Documentation se rapportant à l'évaluation des risques dans le cas A » sont valables dans le cas où le produit thérapeutique testé n'est pas excrété par les sujets de recherche ;
- Dans la partie B, on part du principe que le produit thérapeutique testé est excrété par les sujets de recherche. La « Documentation se rapportant à l'évaluation des risques dans le cas B1 » doit être remise pour tout produit thérapeutique testé qui est excrété par les sujets de recherche, mais pas disséminé dans l'environnement ;
- La « Documentation se rapportant à l'évaluation des risques dans le cas B2 » doit être produite dès lors que le produit thérapeutique testé est disséminé dans l'environnement.

Le Guide complémentaire sur la thérapie génique/les données environnementales relatives aux OGM ne traite par contre ni des exigences liées au processus de fabrication et à l'éventuelle autorisation de mise sur le marché du produit thérapeutique testé, ni de l'évaluation des risques pour les sujets de recherche.

## 2.1 Bases légales

Le Guide complémentaire sur la thérapie génique/les données environnementales relatives aux OGM s'appuie sur la loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (loi sur les produits thérapeutiques, LPT<sup>2</sup>), la loi fédérale relative à la recherche sur l'être humain (loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH<sup>3</sup>) du 30 septembre 2011 (état au 1<sup>er</sup> janvier 2014), l'ordonnance sur les essais cliniques dans le cadre de la recherche sur l'être humain (ordonnance sur les essais cliniques, OClin<sup>4</sup>) du 20 septembre 2013 (état au 1<sup>er</sup> janvier 2014) et la loi fédérale du 21 mars 2003 sur l'application du génie génétique au domaine non humain (loi sur le génie génétique, LGG<sup>5</sup>). L'art. 35, al. 7 OClin charge Swissmedic, l'OFSP et l'OFEFP d'édicter en commun des directives sur l'évaluation des risques pour l'être humain et l'environnement dans le cadre d'essais cliniques au sens de l'art. 22 OClin (cf. énoncé de l'art. 35 OClin qui figure dans l'Annexe 1 du présent document).

Le Guide complémentaire s'applique aux essais cliniques lors desquels des informations génétiques sont introduites dans des cellules somatiques (thérapie génique somatique au sens de l'art. 22, al. 1 OClin), aux essais cliniques de produits thérapeutiques contenant des microorganismes génétiquement modifiés (art. 22, al. 2, OClin) et aux essais cliniques de médicaments qui comprennent des organismes pathogènes au sens de l'ordonnance sur la dissémination dans l'environnement (art. 22, al. 3 OClin). Ces différents types d'essais cliniques seront désignés ci-après sous le vocable « essais cliniques ».

Le Guide complémentaire sur la thérapie génique/les données environnementales relatives aux OGM est une ordonnance administrative qui n'attribue pas directement de droits et d'obligations aux personnes privées. Elles ont en revanche pour but de permettre aux autorités en charge de la délivrance des autorisations d'évaluer de manière juridiquement équitable les risques liés aux essais cliniques. La publication du présent document permet donc de faire savoir en toute transparence aux personnes de droit privé quelles informations (données environnementales) elles doivent transmettre dans le cadre de leur demande d'autorisation aux autorités en charge de la délivrance des autorisations en vertu de l'art. 35 OClin. In fine, ce document vise à permettre un traitement aussi rapide et efficient que possible des demandes d'autorisation d'essais cliniques. Enfin, pour connaître les autres documents à joindre à la demande d'autorisation, nous vous renvoyons à l'annexe 4, ch. 4 OClin ainsi qu'à la liste de contrôle I-315.AA.01-A12 Documents pour essais cliniques Thérapie génique/OGM de Swissmedic.

Par ailleurs, aux termes de l'annexe 4, ch. 4 OClin, la demande d'autorisation déposée par le promoteur doit comporter notamment les informations nécessaires à l'évaluation des risques possibles pour l'être humain et l'environnement (« données environnementales », cf. Annexe 1 du présent document). Par données environnementales, on entend toutes les informations nécessaires pour montrer de manière probante que l'être humain et l'environnement sont protégés des dangers ou des effets nuisibles causés par les essais cliniques.

De plus, étant donné que l'art. 21, al. 1 LGG soumet toute utilisation d'organismes génétiquement modifiés à une autorisation délivrée par les services fédéraux concernés, l'OFSP, l'OFEV et la CSFB doivent approuver toute autorisation délivrée par Swissmedic. Un avis favorable ne peut cependant être donné qu'après l'examen par la CSFB (Commission fédérale d'experts pour la sécurité

<sup>2</sup> [Loi sur les produits thérapeutiques, LPT](#)

<sup>3</sup> [Loi relative à la recherche sur l'être humain, LRH](#)

<sup>4</sup> [Ordonnance sur les essais cliniques, OClin](#)

<sup>5</sup> [Loi sur le génie génétique, LGG](#)

biologique) de la sécurité biologique du produit aussi bien à l'égard des personnes participant à l'essai clinique que des êtres humains et de l'environnement (art. 35, al. 4, let. a OClin) ainsi qu'à l'issue de l'évaluation des données environnementales par l'OFSP et l'OFEV (art. 35, al. 4, let. a et b OClin). Swissmedic est par ailleurs l'autorité directrice compétente ; à ce titre, c'est elle qui suit chaque étape de la procédure d'autorisation avec le promoteur de l'essai.

Concernant les travailleurs qui entrent en contact avec les produits thérapeutiques faisant l'objet de l'essai clinique, ce sont les dispositions de l'ordonnance du 25 août 1999 sur la protection des travailleurs contre les risques liés aux microorganismes (OPTM <sup>6</sup>) qui s'appliquent.

Il faut prendre note du fait que l'Union européenne applique elle aussi des normes équivalentes à celles définies dans la LGG, dans l'ordonnance du 25 août 1999 sur l'utilisation des organismes en milieu confiné (ordonnance sur l'utilisation confinée, OUC <sup>7</sup>) et dans l'OPTM, qui correspondent pour l'essentiel au droit en vigueur en Suisse (cf. Directive 98/81/CE <sup>8</sup> du Conseil du 26 octobre 1998 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés, Directive 2000/54/CE <sup>9</sup> du Parlement européen et du Conseil du 18 septembre 2000 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail, cf. également Directive 2001/18/CE <sup>10</sup> relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement).

Ne fait en revanche pas partie des données environnementales et n'entre donc pas dans le cadre du présent Guide complémentaire les informations relatives à l'évaluation des risques encourus par les sujets de recherche (cf. liste de contrôle I-315.AA.01-A12 Documents pour essais cliniques Thérapie génique/OGM <sup>11</sup>).

Enfin, ne fait pas non plus l'objet du présent Guide complémentaire les exigences relatives au procédé de fabrication et à une éventuelle mise sur le marché de la préparation testée.

### 3 Documents connexes

Base décisionnelle en vue de la constitution de la documentation contenant les données environnementales

<sup>6</sup> [OPTM](#)

<sup>7</sup> [Ordonnance sur l'utilisation confinée, OUC](#)

<sup>8</sup> [Directive 98/81/CE du Conseil du 26 octobre 1998 modifiant la directive 90/219/CEE relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés](#)

<sup>9</sup> [Directive 2000/54/CE du Parlement européen et du Conseil du 18 septembre 2000 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail \(septième directive particulière au sens de l'article 16, paragraphe 1, de la directive 89/391/CEE\)](#)

<sup>10</sup> [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 - Déclaration de la Commission](#)

<sup>11</sup> <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/documents/transplants-standardises.html>



Décision	Documentation exigée
<p>Classification de l'essai clinique en fonction du comportement du produit thérapeutique testé après son administration aux sujets de recherche</p> <pre> graph TD     A{Excrétion par les sujets de recherche?} -- non --&gt; B[5.2.2 Documentation correspondant au cas A]     A -- oui --&gt; C{Dissémination dans l'environnement?}     C -- non --&gt; D[5.2.3 Documentation correspondant au cas B1]     C -- oui --&gt; E[5.2.4 Documentation correspondant au cas B2]         </pre>	<p>5.2.2 Documentation correspondant au cas A</p> <p>5.2.3 Documentation correspondant au cas B1</p> <p>5.2.4 Documentation correspondant au cas B2</p> <p>Description des mesures de sécurité correspondant au cas A, B1 ou B2.</p> <p>Doivent également être remis avec toute demande:</p> <p>Le résumé des informations générales selon le point 5.1 et des données concernant les différentes étapes du processus impliquant le produit thérapeutique testé (stockage, transport, préparation, administration, élimination)</p>

Bases légales en vigueur à l'étranger et pouvant servir de source d'information.

**1. ACGM UK :** Guidance from the Health and Safety Commission's Advisory Committee on Genetic Modification.

<http://www.shef.ac.uk/safety/genereg/acgm.html>

**2. Commission de Génie Génétique, Commission d'étude de dissémination de produits issus de Génie Biomoléculaire, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé :** Data Sheet for Clinical Trials Involving Gene Therapy Products (GTP) For Human Use.

**3. EMA** : Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products (Effective 13.01.2019).

<https://www.ema.europa.eu/en/quality-preclinical-clinical-aspects-gene-therapy-medicinal-products>

**4. EMA-Guideline** : Guideline on Scientific Requirements for the Environmental Risk Assessment of Gene Therapy Medicinal Products

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003964.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003964.pdf)

**5. Euregenethy** : Opinion paper on the current status of gene therapy regulation in Europe.

<http://test.euregenethy.org/PDF/GT2002.pdf>

**6. ICH** : ICH Considerations - General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors

<http://www.ich.org/products/consideration-documents.html>

**7. NIH** : NIH guideline for research involving recombinant or synthetic nucleic acid molecules.

<https://osp.od.nih.gov/biotechnology/biosafety-and-recombinant-dna-activities/>

**8. Recommandation de la CFSB** pour une utilisation sûre de cellules et de cultures cellulaires humaines et animales

[http://www.imls.uzh.ch/static/CMS\\_service/Bio\\_Sicherheit/doc/Zellkulturen\\_EFBS\\_D\\_01.pdf](http://www.imls.uzh.ch/static/CMS_service/Bio_Sicherheit/doc/Zellkulturen_EFBS_D_01.pdf)

## 4 Description - Documentation contenant les données environnementales

### 4.1 Informations générales

Pour caractériser le produit thérapeutique testé et obtenir l'autorisation de réaliser l'essai, il est nécessaire de remettre les informations générales selon l'Annexe 3 du présent Guide complémentaire.

Il est en revanche inutile de redonner ces informations dans la documentation contenant les données environnementales si elles figurent déjà ailleurs dans le dossier de demande d'autorisation ; dans ce cas, un simple renvoi suffit.

La documentation contenant les données environnementales doit inclure les activités suivantes qui touchent le produit thérapeutique testé :

- Stockage ;
- Transport ;
- Préparation en vue de l'administration aux sujets de recherche ;
- Administration aux sujets de recherche ;
- Suivi du comportement après administration aux sujets de recherche ;
- Elimination du produit thérapeutique testé.



Doivent être documentées toutes les mesures de sécurité prises dans le cadre des activités précitées pour éviter que le produit thérapeutique testé ne se retrouve dans l'environnement et ne mette en danger l'être humain et l'environnement.

## **4.2 Détermination et évaluation des risques pour l'être humain et l'environnement (évaluation des risques)**

### **4.2.1 Remarques sur l'évaluation des risques**

L'évaluation des risques comporte, pour chaque étape opérationnelle, la détermination :

- des conséquences nuisibles pouvant être causées par le produit thérapeutique testé (dommages potentiels) ;
- de l'ampleur des dommages provoqués par le produit thérapeutique testé ;
- de la probabilité de survenue des dommages et de la possible exposition de l'être humain et de l'environnement au produit thérapeutique testé ;
- du risque pour l'être humain et l'environnement (déterminé basé sur les trois points qui précèdent) ;
- des mesures de sécurité nécessaires (mesures propres à minimiser le risque déterminé) ;
- du risque final si les mesures de sécurité nécessaires sont respectées.

L'évaluation des risques a pour but de déterminer et d'analyser les possibles conséquences néfastes directes ou indirectes et immédiates ou différées pouvant être causées par le produit thérapeutique testé et la contamination potentielle par celui-ci de l'être humain et de l'environnement.

L'évaluation des risques doit prendre en compte en particulier les conséquences cumulatives à long terme, la capacité de réplication ainsi que la réversion du produit thérapeutique testé lui conférant une capacité de réplication.

La portée et le niveau de détail des informations à fournir en vue de l'évaluation des risques dépendent des caractéristiques du produit thérapeutique testé et, surtout, de son excrétion ou non par les sujets de recherche.

L'évaluation des risques doit être effectuée au cas par cas et à l'appui des connaissances scientifiques et des techniques les plus récentes.

Il convient par ailleurs de la refaire dès que de nouvelles informations sur le produit thérapeutique testé et ses effets sur l'être humain et l'environnement sont connues.

Il est également nécessaire de rappeler les résultats relatifs au risque pour l'être humain et l'environnement obtenus lors de précédents essais cliniques ayant porté sur le produit thérapeutique testé.

Pour de plus amples informations sur l'évaluation des risques, nous vous renvoyons à l'Annexe 4 du présent Guide complémentaire.

Enfin, comme expliqué ci-après, la documentation se rapportant à l'évaluation des risques doit satisfaire à diverses exigences qui varient selon que le produit thérapeutique testé est excrété par les sujets de recherche ou non. Si l'on part du principe que tel n'est pas le cas, l'évaluation des risques correspond au cas A. Dans le cas inverse, l'évaluation se déroule conformément au cas B1 ou B2.

#### **4.2.1.1 Evaluation des risques liés aux produits de thérapie génique contenant des gènes de résistance aux antibiotiques**

Il est déconseillé de manière générale d'utiliser des gènes de résistance aux antibiotiques dans des produits de thérapie génique, en particulier lorsque leur utilisation est susceptible de compromettre l'efficacité de traitements cliniques dans la population-cible. Malgré la rareté de l'application et le champ d'indications limité, on ne peut néanmoins considérer que la pertinence clinique est faible, car avec l'augmentation globale des bactéries résistantes aux antibiotiques, l'importance des antibiotiques spécifiques peut aller croissant.

Si les gènes de résistance aux antibiotiques ne peuvent être supprimés des produits testés, les conditions suivantes doivent être remplies pour l'obtention d'une autorisation :

- justifier pourquoi une procédure de sélection alternative correspondant au but visé, mais sans gènes de résistance aux antibiotiques, n'est utilisée ;
- le produit testé ne doit pas être excrété dans l'environnement (cas A ou B1) ;
- le produit testé ainsi que l'essai clinique doivent présenter un intérêt majeur ;

en sus de la détermination et de l'évaluation du risque pour l'être humain et l'environnement, il convient d'évaluer, en complément des informations exigées dans les parties 5.2.2 ou 5.2.3, les risques pertinents par rapport à une remise en cause de l'applicabilité en médecine humaine et vétérinaire des antibiotiques correspondants. Il convient à cet égard de procéder conformément aux instructions énoncées à l'Annexe 6.

#### **4.2.2 Documentation se rapportant à l'évaluation des risques dans le cas A**

On considère que les produits thérapeutiques testés ne sont pas excrétés par les sujets de recherche.

##### **4.2.2.1 Informations sur la biodistribution et sur l'excrétion**

L'évaluation des risques dans le cas A est basée sur :

- les données obtenues lors de précédents essais cliniques qui soutiennent l'hypothèse que les sujets de recherche ne peuvent pas excréter le produit thérapeutique testé ou une préparation comparable ;
- des études précliniques de biodistribution effectuées avec le produit thérapeutique testé (y c. données sur l'excrétion et sur la capacité du produit thérapeutique testé à intégrer la lignée germinale) ;
- des études de biodistribution faites avec des produits thérapeutiques comparables (y c. données sur l'excrétion et sur la capacité des produits thérapeutiques testés à intégrer la lignée germinale) ;
- l'analyse de la sensibilité des méthodes d'analyse appliquées dans ces études ;
- pour autant qu'aucune étude de biodistribution du produit thérapeutique testé n'ait encore été effectuée, une autre justification telle que :
  - profil d'effets indésirables favorable pour certaines préparations en cours d'étude (p. ex. dégradation rapide) ;
  - pas de répllication du produit thérapeutique testé ; la probabilité de réversion est faible et il n'y a pas de recombinaison avec le type sauvage (chez les sujets de recherche) ;
  - forte dégradation ou faible distribution dans les tissus selon le mode et le site d'administration ;
  - faible stabilité ou forte dégradation du produit thérapeutique testé chez les sujets de recherche en général ;
- Autres informations pertinentes.

#### **4.2.2.2 Description du risque pour l'être humain et l'environnement**

S'il peut être démontré avec suffisamment de certitude que les sujets de recherche n'excrètent pas le produit thérapeutique testé et qu'il n'y a pas de risque d'intégration dans la lignée germinale, le risque pour l'être humain et l'environnement inhérent à l'essai clinique sera considéré comme relativement faible. En revanche, si l'on ne peut exclure avec une forte probabilité que le produit thérapeutique testé est excrété par les sujets de recherche, l'évaluation des risques doit être faite conformément au cas B1 ou B2.

#### **4.2.2.3 Description des mesures de sécurité requises**

La description des mesures de sécurité doit faire apparaître qu'elles permettent d'empêcher la dissémination d'OGM dans l'environnement. Ainsi, il convient de décrire le type de produits de dégradation formés, leur quantité prévisible, les procédés d'élimination prévus ainsi que les mesures de protection qui seront prises pour les personnes qui entrent en contact avec les sujets de recherche (cf. annexe 4, ch. 4.3 OClin).

#### **4.2.3 Documentation se rapportant à l'évaluation des risques dans le cas B1**

On considère que les produits thérapeutiques testés sont excrétés par les sujets de recherche, mais une dissémination dans l'environnement peut être évitée.

##### **4.2.3.1 Informations sur les conditions d'hospitalisation des sujets de recherche**

L'évaluation des risques dans le cas B1 s'appuie sur les résultats d'études de biodistribution mettant en évidence une excrétion du produit thérapeutique testé. Doivent également être pris en considération:

- les conditions d'hospitalisation des sujets de recherche ; elles doivent empêcher toute dissémination du produit thérapeutique testé dans l'environnement (p. ex. locaux, mise à disposition de toilettes/douche dans la chambre des patients, etc.) ;
- les mesures propres à éviter la dissémination du produit thérapeutique testé par le biais des personnes qui entrent en contact avec les sujets de recherche ;
- le statut immunitaire par rapport au produit thérapeutique testé des personnes qui entrent en contact avec les sujets de recherche (si nécessaire).

##### **4.2.3.2 Description du risque pour l'être humain et l'environnement**

S'il faut partir du principe que le produit thérapeutique testé sera excrété pendant un certain laps de temps par les sujets de recherche, mais que ces derniers seront pendant cette période dans des conditions qui empêchent toute libération du produit thérapeutique testé dans l'environnement, on peut également considérer que le risque inhérent à l'essai clinique pour l'être humain et l'environnement est négligeable. Le risque résiduel pour les personnes qui entrent en contact avec les sujets de recherche doit cependant être déterminé.

##### **4.2.3.3 Description des mesures de sécurité nécessaires**

La documentation comprend la description :

- des mesures de sécurité prises pour empêcher la dissémination dans l'environnement des produits excrétés ;
- des méthodes appliquées pour identifier à partir de quel moment l'excrétion par les sujets de recherche prend fin ;
- des mesures de protection des personnes qui entrent en contact avec les sujets de recherche.

#### 4.2.4 Documentation se rapportant à l'évaluation des risques dans le cas B2

On considère que les produits thérapeutiques testés sont excrétés par les sujets de recherche et qu'une dissémination dans l'environnement ne peut être exclue

##### 4.2.4.1 Informations détaillées sur les propriétés du produit thérapeutique testé

L'évaluation des risques dans le cas B2 s'appuie sur les études précliniques et cliniques de biodistribution et d'excrétion, auxquelles s'ajoutent les informations suivantes qui doivent être prises en compte et, le cas échéant, remises :

- Informations prévues à l'Annexe 5 du présent Guide complémentaire. Il convient en particulier d'analyser les voies d'excrétion, le nombre d'entités excrétées ayant une activité biologique, la durée d'élimination ainsi que la persistance des produits excrétés dans l'environnement (stabilité).

##### 4.2.4.2 Description du risque pour l'être humain et l'environnement

Dans le cas B2, il convient de partir du principe que le risque inhérent à l'essai clinique pour l'être humain et l'environnement n'est pas négligeable si le produit thérapeutique testé est excrété sur une longue durée par les sujets de recherche. Cette situation se retrouve lorsque :

- a) Pendant toute la durée de la possible excrétion, les sujets de recherche ne peuvent se trouver dans des conditions qui empêchent la dissémination du produit thérapeutique testé dans l'environnement et lorsque
- b) Le produit thérapeutique testé est stable, c'est-à-dire que sa présence dans l'environnement pendant une certaine durée est probable et que, par exemple :
  - il présente une large gamme d'hôtes, un tropisme cellulaire élargi ou une voie de transmission modifiée ;
  - il possède un haut degré d'infectiosité ou de pathogénicité, ou une faible sensibilité au système immunitaire de son hôte ;
  - il peut se répliquer ou qu'il est fort probable qu'il retrouve sa capacité de réplication du fait d'une réversion ;
  - il peut se recombiner avec des types sauvages ou qu'il
  - possède des inserts codant pour une toxine, une cytokine, un facteur de croissance ou d'autres facteurs qui interfèrent dans le contrôle du cycle cellulaire et qui sont liés à un promoteur puissant (p. ex. oncogènes ou proto-oncogènes <sup>12</sup>).

En pareil cas, l'évaluation des risques doit se faire conformément aux exigences énoncées à l'Annexe 4 du présent Guide complémentaire.

##### 4.2.4.3 Description des mesures de sécurité nécessaires

Si le produit thérapeutique testé est excrété et éliminé dans l'environnement par les sujets de recherche, la documentation exigée doit porter en particulier sur les mesures de sécurité requises pour garantir la protection de l'être humain et de l'environnement ; en font notamment partie :

- les méthodes permettant de minimiser, voire d'empêcher l'excrétion ;
- les méthodes permettant de protéger personnes qui entrent en contact avec les sujets de recherche ;
- les méthodes permettant de protéger l'être humain et l'environnement au sens large (mesures prévues en cas de dissémination involontaire pour minimiser les risques) ;

<sup>12</sup> Pour faciliter la réalisation de l'évaluation des risques, il est possible de se référer à la prise de position de la Commission fédérale d'experts pour la sécurité biologique (<https://www.efbs.ch>) sur l'évaluation des risques et sur les mesures de sécurité qui doivent accompagner toute activité impliquant des séquences qui codent des substances oncogènes ou des cytokines (<https://www.efbs.admin.ch/fr/recommandations/recommandations-de-la-cfsb/>).

- les méthodes de mise en évidence du produit thérapeutique testé dans l'environnement et de surveillance de ses effets ;
- la spécificité des processus de surveillance dans la perspective de l'identification du produit thérapeutique testé ainsi que leur sensibilité et leur fiabilité.

## 5 Annexe

### 5.1 Annexe 1

Art. 22 OClin <sup>13</sup> Essais cliniques de thérapie génique et essais cliniques avec des organismes génétiquement modifiés ou pathogènes:

- <sup>1</sup> Sont considérés comme des essais cliniques de thérapie génique au sens de la présente ordonnance les essais cliniques au cours desquels une information génétique est introduite dans des cellules somatiques (thérapie génique somatique).
- <sup>2</sup> Sont considérés comme des essais cliniques avec des organismes génétiquement modifiés au sens de la présente ordonnance les essais cliniques de médicaments qui contiennent des organismes génétiquement modifiés au sens de l'ordonnance du 10 septembre 2008 sur la dissémination dans l'environnement, notamment des virus reproductibles.
- <sup>3</sup> Sont considérés comme des essais cliniques avec des organismes pathogènes au sens de la présente ordonnance les essais cliniques de médicaments qui comprennent des organismes pathogènes au sens de l'ordonnance sur la dissémination dans l'environnement.
- <sup>4</sup> Les dispositions de la présente ordonnance relatives aux essais cliniques de médicaments sont applicables par analogie aux essais cliniques de thérapie génique et aux essais cliniques avec des organismes génétiquement modifiés ou pathogènes.

Art. 35 OClin Essais cliniques de thérapie génique et essais cliniques avec des organismes génétiquement modifiés ou pathogènes:

- <sup>1</sup> Pour les essais cliniques de catégories B et C de thérapie génique et pour les essais cliniques avec des organismes génétiquement modifiés ou pathogènes au sens de l'art. 22, les documents requis au sens de l'annexe 4, ch. 4, doivent être fournis à Swissmedic.
- <sup>2</sup> Avant d'octroyer l'autorisation, Swissmedic requiert l'avis de la Commission fédérale d'experts pour la sécurité biologique (CFSB), de l'Office fédéral de l'environnement (OFEV) et de l'OFSP.
- <sup>3</sup> Il examine, en plus des domaines de vérification visés à l'art. 32, si la qualité et la sécurité biologique du produit sont garanties aussi bien à l'égard des personnes participant à l'essai clinique que des êtres humains et de l'environnement.
- <sup>4</sup> Il accorde l'autorisation lorsque :
  - a. la CFSB a confirmé la qualité et la sécurité biologique du produit aussi bien à l'égard des personnes participant à l'essai clinique que des êtres humains et de l'environnement ; et que
  - b. l'OFSP et l'OFEV n'ont pas formulé d'objections à l'égard de l'essai clinique sur la base de l'évaluation des données environnementales.

<sup>13</sup> [Ordonnance sur les essais cliniques, OClin](#)



- <sup>5</sup> Swissmedic octroie l'autorisation dans les 60 jours à compter de la confirmation de la réception du dossier conforme aux exigences formelles. Swissmedic communique sa décision aux autorités fédérales et cantonales compétentes.
- <sup>6</sup> L'autorisation est valable pour la durée de l'essai clinique, mais au maximum pendant 5 ans après avoir été octroyée.
- <sup>7</sup> Swissmedic, l'OFSP et l'OFEV édictent conjointement des directives relatives à l'évaluation des risques pour l'être humain et l'environnement.

Annexe 4, ch. 4 OClin Documents supplémentaires requis pour les essais cliniques de catégories B et C de thérapie génique ou avec des organismes génétiquement modifiés ou pathogènes:

- 4.1 Données sur les risques liés au produit soumis à l'essai avec des organismes génétiquement modifiés ou pathogènes ;
- 4.2 Evaluation des risques liés à la réalisation de l'essai clinique pour la protection de l'être humain et de l'environnement ;
- 4.3 Description des mesures de sécurité nécessaires à la protection de l'être humain, de l'animal et de l'environnement, notamment les mesures permettant d'empêcher la libération de microorganismes dans l'environnement pendant et après la transplantation, lors du transport, du stockage et du traitement des déchets.

## 5.2 Annexe 2

Définition des techniques de modification génétique (selon Annexe 1 ODE <sup>14</sup>, (OUC <sup>15</sup>) et OPTM<sup>16</sup>) :

- <sup>1</sup> Sont considérées comme des techniques de modification génétique, notamment :
  - a. les techniques de recombinaison de l'acide nucléique impliquant, par l'insertion, dans un virus, dans un plasmide bactérien ou dans tout autre système vecteur, de molécules d'acide nucléique produites en dehors d'un organisme, la formation de nouvelles combinaisons de matériel génétique et leur incorporation dans un organisme hôte dans lequel elles ne sont pas présentes naturellement, mais où elles peuvent se reproduire ;
  - b. les techniques impliquant l'incorporation directe, dans un organisme, de matériel génétique produit à l'extérieur de cet organisme, notamment la microinjection, la macroinjection et le microencapsulage, l'électroporation ou l'utilisation de microprojectiles ;
  - c. les techniques de fusion cellulaire ou d'hybridation dans lesquelles des cellules présentant de nouvelles combinaisons de matériel génétique sont constituées par la fusion de deux ou plusieurs cellules au moyen de méthodes qui n'existent pas naturellement.
- <sup>2</sup> L'autoclonage d'organismes pathogènes est assimilé aux techniques de modification génétique. Il s'agit de la suppression de séquences de l'acide nucléique dans une cellule d'un organisme et de la réinsertion complète ou partielle de cet acide ou d'un équivalent synthétique – éventuellement après un traitement enzymatique ou mécanique – dans des cellules de la même espèce ou dans des cellules très voisines d'un point de vue phylogénétique, qui peuvent échanger entre elles du matériel génétique par des processus physiologiques naturels.

<sup>14</sup> [Ordonnance sur la dissémination dans l'environnement, ODE](#)

<sup>15</sup> [Ordonnance sur l'utilisation confinée, OUC](#)

<sup>16</sup> [OPTM](#)



- <sup>3</sup> Ne sont pas considérés comme des techniques de modification génétique l'autoclonage d'organismes non pathogènes ainsi que les techniques suivantes, lorsqu'elles ne sont pas liées à l'usage de molécules d'acide nucléique recombinant ou d'organismes génétiquement modifiés :
- a. la mutagenèse ;
  - b. la fusion cellulaire et la fusion de protoplastes de microorganismes procaryotes qui échangent entre eux du matériel génétique par des processus physiologiques naturels ;
  - c. la fusion cellulaire et la fusion de protoplastes de cellules eucaryotes, y compris la production d'hybridomes et la fusion de cellules végétales ;
  - d. la fécondation in vitro ;
  - e. les processus naturels comme la conjugaison, la transduction ou la transformation ;
  - f. la modification du degré de ploïdie, aneuploïdie comprise, et l'élimination de chromosomes.

### 5.3 Annexe 3

Informations générales:

Il n'est pas nécessaire de donner des informations générales dans le cadre des données environnementales si elles figurent déjà ailleurs dans la demande d'autorisation. Il suffit alors d'introduire un renvoi. Ces informations générales incluent les :

- Nom et adresse de la requérante / du requérant ;
- Nom, adresse et qualification des personnes qui effectuent l'essai ;
- Titre et description du projet, y compris son objectif ;
- Nombre de sujets de recherche participant à l'essai et durée de l'essai ;
- Nom du produit thérapeutique testé ;
- Description détaillée des caractéristiques du produit thérapeutique testé et de sa fabrication.

Les indications sur les caractéristiques du produit thérapeutique testé doivent couvrir en particulier les points suivants :

1. Organisme donneur et organisme receveur
  - Désignation scientifique et données taxonomiques ;
  - Propriétés du microorganisme :
    - Pathogénicité et autres influences nuisibles ;
    - Description du phénotype et des autres modifications génétiques éventuelles par rapport aux matières d'origine (en particulier, résistance aux antibiotiques) ;
    - Stabilité génétique ;
  - Tests de détection et d'identification.
2. Systèmes vecteurs
  - Vecteurs utilisés pour fabriquer le produit thérapeutique testé ;
  - Type et origine des vecteurs ;
  - Propriétés de la combinaison insert - vecteur ;
  - Méthodes de transfert utilisées.
3. Séquence de l'insert respectivement de l'acide nucléique utilisé
  - Séquence(s) codante(s) et marqueurs génotypiques et phénotypiques ;
  - Degré d'expression de la séquence introduite, propriétés et activité de la protéine exprimé (influences nuisibles) ;

- Localisation de la séquence modifiée ou introduite ;
- Pureté de l'insert par rapport à toute séquence inconnue et informations sur le degré auquel la séquence introduite est limitée à l'ADN nécessaire à l'obtention de la fonction souhaitée.

4. Description du produit thérapeutique testé, en particulier de ses caractéristiques génétiques, de sa stabilité et de ses nouvelles propriétés phénotypiques (réversion favorable à la capacité de réplication, recombinaison avec le type sauvage, complémentation) et description des tests d'identification et de détection.
5. Font également partie des informations générales les données relatives au risque identifié pour l'être humain et pour l'environnement lors de précédents essais ayant porté sur des produits thérapeutiques identiques ou similaires.

## 5.4 Annexe 4

Bases relatives à l'évaluation des risques liés aux essais cliniques de thérapie génétique somatique ou de produits thérapeutiques contenant des microorganismes génétiquement modifiés:

Les informations ci-dessous s'appuient sur l'ordonnance du 10 septembre 2008 (état au 1<sup>er</sup> janvier 2014) sur l'utilisation d'organismes dans l'environnement (Ordonnance sur la dissémination dans l'environnement, ODE <sup>17</sup>) et tiennent compte de la directive de l'UE intitulée « Environmental Risk Assessment for Human Medicinal Products Containing or Consisting of GMOs » (cf. Annexe 7 pour la référence).

### 1 Détermination des conséquences nuisibles pouvant être causées par le produit thérapeutique testé (risque de préjudice)

Toutes les caractéristiques du produit thérapeutique testé qui ont un lien avec la modification génétique et qui pourraient être néfastes pour l'être humain ou l'environnement doivent être signalées (cf. Annexes 3 et 5).

Aucun effet néfaste éventuel pour l'être humain et l'environnement ne doit être ignoré au motif que sa survenue semble improbable.

Par ailleurs, les informations sur de précédents essais cliniques ayant porté sur des microorganismes génétiquement modifiés similaires ou du matériel génétique ayant la même activité biologique et leurs interactions, et réalisés dans les mêmes conditions au niveau de l'être humain ou de l'environnement, doivent être prises en compte dans l'évaluation des risques.

Par conséquences nuisibles directes ou indirectes possibles (p. ex. en raison de la dissémination du produit thérapeutique testé dans l'environnement), on entend par exemple :

- Maladie affectant l'être humain, les animaux ou les végétaux, y c. effets allergisants et toxiques (y c. activation d'oncogènes cellulaires due à l'insertion d'un vecteur dans le génome) ;
- Modification de la susceptibilité à des agents pathogènes favorisant ainsi la propagation de maladies contagieuses et/ou l'apparition de nouveaux réservoirs ou vecteurs (p. ex. en raison de modifications du spectre de l'hôte, de la spécificité tissulaire ou de l'interaction avec le système immunitaire) ;
- Remise en cause de l'efficacité de la prophylaxie ou du traitement en médecines humaine et vétérinaire et de la protection des végétaux (p. ex. développement d'une résistance aux antibiotiques) ;

<sup>17</sup> [Ordonnance sur la dissémination dans l'environnement, ODE](#)

- Résurgence de la virulence due à l'instabilité génétique (p. ex. réversion permettant de retrouver la capacité de réplication ou capacité de recombinaison avec le type sauvage) ;
- Propagation et multiplication du produit thérapeutique testé dans l'environnement ;
- Possibilité d'un transfert de gènes à des organismes acellulaires.

## **2 Détermination de l'ampleur des dommages causés par le produit thérapeutique testé**

Il convient d'une part de déterminer les dommages que le produit thérapeutique testé pourrait causer et, d'autre part, d'évaluer leur gravité pour l'être humain et l'environnement. Pour ce faire, il est nécessaire de savoir si :

- certaines personnes ou des parties importantes de la population ou de l'environnement seraient touchées ;
- l'atteinte serait limitée dans le temps ou durable ;
- les dommages seraient réversibles ou pas.

L'évaluation de l'ampleur des dommages doit être qualifiée (négligeable, faible, moyenne ou importante).

## **3 Détermination de la probabilité de survenue des dommages et du risque d'exposition au produit thérapeutique testé**

La probabilité de survenue de chacune des conséquences néfastes possibles doit être déterminée et évaluée dans la mesure du possible (négligeable, faible, moyenne ou importante).

La voie de dissémination possible (p. ex. administration ou excrétion de la préparation testée) et les caractéristiques de l'environnement dans lequel le produit thérapeutique testé pourrait être libéré jouent un rôle essentiel dans la perspective de l'évaluation de la probabilité de survenue du dommage éventuel. Cette probabilité dépend également du comportement des personnes qui entrent en contact avec le produit thérapeutique testé et des produits éventuellement excrétés par les sujets de recherche. Il convient à cet égard de prendre en compte les conséquences éventuelles pour les individus immunodéprimés et particulièrement susceptibles.

## **4 Evaluation du risque pour l'être humain et l'environnement en cas de libération du produit thérapeutique testé**

Le terme « risque » désigne le produit de la probabilité de survenue des dommages et de leur ampleur. Les conséquences possibles immédiates ou différées pour l'être humain et l'environnement dues à des interactions directes ou indirectes avec le produit thérapeutique testé doivent être estimées. Il convient de prendre en compte tout particulièrement les personnes qui participent à l'essai clinique ou qui sont susceptibles d'entrer en contact avec le produit thérapeutique testé, ainsi que l'environnement pouvant être contaminé. Chaque risque doit être évalué individuellement dans un premier temps, le risque global devant l'être dans un deuxième temps. Pour ce faire, il est possible d'utiliser le tableau suivant :

		Probabilité de survenue			
		Elevée	Moyenne	Faible	Négligeable
Ampleur	Importante	Elevé	Elevé	Moyen	Aucun
	Moyenne	Elevé	Moyen	Moyen/faible	Aucun
	Faible	Moyen/faible	Faible	Faible	Aucun
	Négligeable	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun

## 5 Détermination des mesures de sécurité nécessaires (mesures propres à minimiser le risque déterminé)

Les mesures de sécurité qui doivent être prises pour protéger l'être humain et l'environnement doivent être définies à l'aune du potentiel de dommages déterminé, de l'ampleur des éventuels dommages, de leur probabilité de survenue et du risque qui en découle.

Il convient de déterminer en particulier les mesures de limitation temporelle et géographique d'une éventuelle dissémination dans l'environnement (mesures de surveillance et de contrôle, élimination des déchets et plans d'urgence).

## 6 Evaluation finale du risque pour l'être humain et l'environnement

Il est nécessaire de procéder à une évaluation finale du risque pour l'être humain et l'environnement compte tenu de l'ampleur et de la probabilité de survenue des possibles dommages et des mesures de sécurité prises.

### 5.5 Annexe 5

Informations sur l'évaluation du risque pour l'être humain et l'environnement dans l'hypothèse où le produit thérapeutique testé serait excrété et où le risque de dissémination dans l'environnement serait accru:

Conformément à l'Annexe III A de la directive européenne 2001/18/CE<sup>18</sup> et du document « Fiche de renseignements pour un essai clinique utilisant un produit de thérapie génique (PTG) » de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (cf. Annexe 7 pour la référence), les informations suivantes doivent être communiquées :

#### I Propriétés du produit thérapeutique testé par rapport à de possibles conséquences pour l'être humain ou l'environnement

1. Pathogénicité pour l'être humain, les animaux ou les végétaux :
  - Maladies induites ;
  - Mécanisme de la pathogénicité ;
  - Invasivité, virulence, transmissibilité, dose infectieuse ;
  - Disponibilité de traitements adaptés ;
  - Résistance/sensibilité aux antibiotiques ;
  - Effets provoqués par les métabolites ;
  - Effets toxiques ou allergènes.
2. Hôtes, tropisme, capacité de colonisation ;

<sup>18</sup> [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 - Déclaration de la Commission](#)

3. Possibilité de survie en dehors de l'hôte humain ;
4. Capacité à entrer en interaction avec des organismes non hôtes (animaux et végétaux) ;
5. Transfert de gènes de la virulence ;
6. Comparaison/parenté avec des microorganismes présents naturellement ;
7. Avantage compétitif par rapport aux microorganismes présents naturellement ;
8. Stabilité génétique, par exemple :
  - Modification génétique possible dans l'environnement ;
  - Transfert et intégration de matériel génétique (y c. capacité de recombinaison avec le type sauvage) ;
  - Capacité de réplication, probabilité d'une réversion conférant la capacité de réplication.
9. Autres propriétés pertinentes.

## II Interactions entre le produit thérapeutique testé et l'être humain

1. Les voies de dissémination, les formes connues ou possibles d'interaction avec le produit thérapeutique testé, y compris l'inhalation, l'ingestion, le contact superficiel, les rapports sexuels, les injections intraveineuses ou l'administration de produits sanguins ;
2. Le statut immunitaire des personnes qui entrent en contact avec le produit thérapeutique testé (en part. le personnel de soins) ;
3. Le comportement du produit thérapeutique testé dans l'organisme des sujets de recherche, des personnes qui les côtoient et du personnel de soins (urine, fèces, sécrétions nasales, sperme, expectorations, sang) ;
4. La persistance possible du produit thérapeutique testé dans des conditions spécifiques chez les sujets de recherche et les personnes qui sont en contact avec eux.

## III Interactions entre le produit thérapeutique testé et l'environnement

1. Potentiel de multiplication ou de dissémination dans l'environnement ;
2. Capacité de transfert de matériel génétique par absorption par des microorganismes ou par recombinaison avec d'autres microorganismes, transcomplémentation, réactivation ou interférence ;
3. Mécanisme prévisible et résultats de l'interaction avec des organismes hôtes et conséquences écologiques, en particulier :
  - Capacité de transférer des gènes ;
  - Probabilité d'une sélection ;
4. Description des caractéristiques génétiques qui empêchent la dissémination du matériel génétique ou qui peuvent la minimiser ;
5. Description des écosystèmes concernés ;
6. Probabilité de modifications en cas d'interactions biologiques ou au niveau de l'organisme hôte en cas de libération ;
7. Effets connus ou prévisibles sur les processus biogéochimiques.

### 5.6 Annexe 6

Evaluation des risques liés aux produits de thérapie génique contenant des gènes de résistance aux antibiotiques:

Pour l'évaluation des risques liés aux produits de thérapie génique contenant des gènes de résistance aux antibiotiques, il faut fournir, outre les informations exigées aux parties 5.2.2, 5.2.3 ou 5.2.4, les renseignements suivants :

#### Informations sur les caractéristiques des séquences génétiques :

- Fonctionnalité : la séquence génétique correspond-elle à un produit fonctionnel de résistance aux antibiotiques ?
- Possibilité de recombinaison homologue : un transfert horizontal de gènes peut-il se produire ?

- Promoteur procaryote/eucaryote utilisé : Quelle est la probabilité que la séquence génétique s'exprime dans des microorganismes et dans les cellules du sujet de recherche ?
- Stabilité : La séquence génétique est-elle dégradée en unités non-fonctionnelles ? Quels sont la vitesse et le degré de dégradation ?

#### **Informations sur l'utilisation médicale des antibiotiques correspondants :**

- Les antibiotiques sont-ils utilisés en médecine humaine / vétérinaire ?
- Les antibiotiques sont-ils efficaces contre un large spectre de microorganismes ou contre un type de microorganismes spécifique ?
- Des développements de résistances ont-ils été constatés ?
- En cas de développement de résistances, dispose-t-on d'antibiotiques alternatifs ou d'autres classes de substances ?
- En cas de développement de résistances, l'efficacité d'autres antibiotiques est-elle compromise (résistances croisées) ?
- Les antibiotiques sont-ils le « dernier recours » pour certaines maladies infectieuses (microorganismes multirésistants) ou pense-t-on qu'ils pourraient le devenir compte tenu de la progression de résistances multiples ?

#### **Informations sur l'excrétion**

- Peut-on montrer au travers d'essais expérimentaux ou d'études précliniques, dans le cadre de l'étude clinique ou après une éventuelle délivrance d'autorisation de mise sur le marché, que le produit testé n'est pas excrété et disséminé dans l'environnement après administration par les sujets de recherche ? Ou une excrétion et une dissémination dans l'environnement peuvent-elles être évitées en prenant des mesures adéquates au niveau des sujets de recherche ou des patients au cours du traitement, après délivrance d'une AMM ?

#### **Informations sur la présence dans l'environnement**

- Les gènes de résistance à des antibiotiques sont-ils présents naturellement ou largement répandus dans l'environnement ?

Les informations et conclusions relatives aux risques et aux mesures de sécurité colligées conformément à cette annexe doivent être intégrées, selon le type de thérapie génique (A, B1) concerné, dans les évaluations prévues aux chapitres 5.2.2 et 5.2.3.



## Suivi des modifications

Version	Description de changement	sig
5.0	Processus Transfer ATM dans le domaine des autorisations Attribution d'un nouveau numéro d'identification Adaptations formelles, nouvelle mise en page	dei