

Le directeur général

Extrait de l'Avis du 20 octobre 2023 de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

relatif à une demande d'évaluation des risques environnementaux liés à la demande d'autorisation d'accès compassionnel au médicament de thérapie génique à usage humain Vyjuvek (*beremagene geperpavec*), contenant des organismes génétiquement modifiés

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.

Le présent document est un extrait de l'avis du 20 octobre 2023 après suppression des parties confidentielles relevant du secret des affaires, non publiables¹.

L'Anses a été saisie le 29 septembre 2023 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé pour la réalisation de l'expertise suivante : « Saisine de l'Anses pour avis dans le cadre de la demande d'autorisation d'accès compassionnel de *beremagene geperpavec*, médicament de thérapie génique à usage humain, contenant des organismes génétiquement modifiés (OGM 10567098) ».

¹ Les parties délimitées par des cadres gris dans le présent document correspondent ainsi à des informations confidentielles relevant du secret des affaires occultées à ce motif.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

Conformément à l'article R. 533-49, paragraphe IV, du Code de l'Environnement, « dans le cadre des autorisations d'accès précoce mentionnées à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique et des autorisations d'accès compassionnel mentionnées à l'article L.5121-12-1 du même code, de médicaments à usage humain composé, en tout ou partie, d'organismes génétiquement modifiés, et pour l'application de l'article R. 533-29 du présent code, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé saisit, pour avis, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, lorsqu'elle a un doute sur les risques pour l'environnement et la santé publique de la dissémination volontaire ou lorsque l'organisme génétiquement modifié n'a pas déjà été évalué dans le cadre d'une première autorisation ».

Dans ce cadre, l'ANSM a sollicité l'avis de l'Anses sur ce dossier initial, sur l'évaluation des risques pour l'environnement et la santé publique liés à l'utilisation, dans le cadre d'une demande d'accès compassionnel, du médicament de thérapie génique à usage humain Vyjuvek (*beremagene geperpavec*), contenant un OGM qui n'a pas déjà été évalué dans le cadre d'une première autorisation d'essai clinique ou de mise sur le marché au niveau européen.

La directive 2001/18/CE du Parlement européen et du Conseil relative à la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés dans l'environnement, s'applique pour ce dossier.

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'expertise collective a été réalisée par le Groupe de Travail (GT) « Biotechnologie » réuni le 17 octobre 2023 sur la base de rapports initiaux rédigés par deux experts rapporteurs de ce GT. Elle a été conduite en se basant sur les documents guides de l'Agence européenne des médicaments, ainsi que sur les éléments complémentaires jugés nécessaires par les rapporteurs et les experts du GT.

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.

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

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU GT « BIOTECHNOLOGIE »

3.1. Introduction

L'épidermolyse bulleuse est une pathologie rare, héréditaire, provoquant une grande fragilité de la peau et la formation de cloques et cicatrices sévères sur celle-ci. Cette maladie génétique est classée en 4 sous-types principaux, en fonction du niveau de clivage cutané, du moins au plus sévère :

- épidermolyse bulleuse simple (intra-épidermique) ;
- épidermolyse bulleuse jonctionnelle (*lamina lucida*, couche superficielle de la membrane basale) ;
- épidermolyse bulleuse dystrophique (*lamina densa*, couche profonde de la lame basale) ;
- épidermolyse bulleuse de Kindler (variable, intra-épidermique ou sous-épidermique).

L'épidermolyse bulleuse dystrophique (EBD) est la deuxième forme la plus fréquente d'épidermolyse bulleuse (en Europe, prévalence entre 1/120 000 et 350 000). La maladie se manifeste généralement dès la naissance.

Chez un individu sain, les fibroblastes du derme et les kératinocytes de l'épiderme synthétisent et sécrètent du collagène de type VII (COL7), qui est constitué d'un segment central collagénique en triple hélice, flanqué de domaines non collagéniques NC1 et NC2. Deux molécules de COL7 s'alignent de manière antiparallèle, subissent une maturation protéolytique et sont stabilisées par des liaisons disulfures intramoléculaires. Elles s'agrègent ensuite latéralement en superstructures appelées fibrilles d'ancrage, qui peuvent interagir simultanément avec plusieurs molécules de laminine 332 et de collagène de type IV dans la membrane basale de l'épiderme et piéger les fibrilles de collagènes dermiques, d'où la fonction « d'ancrage » de l'épiderme dans le derme, essentiel pour le maintien de l'intégrité de la peau.

L'EBD est causée par des mutations du gène *COL7A1* (3p21.31) codant le COL7. Ces mutations altèrent la fonction ou réduisent la production de COL7, ce qui entraîne une fragilité chronique de la peau, des plaies douloureuses et une fibrose progressive des tissus mous.

L'EBD se caractérise par la formation répétée de cloques sur toutes les structures à revêtement épithélial, qui peuvent être de longue durée, de grande taille et très douloureuses. Le tableau clinique est variable, allant d'une atteinte localisée légère (mains, pieds, zones pré-tibiales) à une atteinte généralisée sévère. Les lésions cutanées se forment spontanément ou en réponse à une friction. L'atteinte des muqueuses de l'organisme (cavité buccale, œsophage) est fréquente.

La cicatrisation des cloques est associée à de nombreuses lésions sur la peau ou les ongles et peut conduire à des déformations très invalidantes des mains et pieds. Les patients atteints sont aussi à haut risque de dénutrition, ce qui peut entraîner une anémie, une carence en fer, une ostéopénie / ostéoporose, et des retards de croissance. Les yeux et les voies génito-urinaires peuvent être affectés. Enfin, les patients atteints de EBD sévère sont généralement plus à risque de développer des carcinomes épidermoïdes.

Les options de traitement sont limitées. Le traitement est uniquement préventif et comprend le soin des plaies.

Le médicament humain de thérapie génique Vyjuvek (*beremagene geperpavec*), objet de la demande d'autorisation d'accès compassionnel, consiste en un vecteur viral dérivé de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1), indiqué pour le traitement des plaies cutanées, par voie topique, chez les patients âgés de 6 mois et plus atteints d'EBD avec mutation du gène *COL7A1*. Il s'agit d'un vecteur non réplcatif, non intégratif, génétiquement modifié pour exprimer le gène *COL7A1* humain dans les cellules cutanées des patients (fibroblastes et kératinocytes).

Ce médicament de thérapie génique a été approuvé par la FDA et est autorisé aux Etats-Unis depuis mai 2023.

3.2. Informations concernant le produit de thérapie génique

3.2.1. Caractéristiques de l'organisme parental

Le vecteur viral « *beremagene geperpavec* » B-VEC est construit à partir du virus herpès simplex virus type 1 (HSV-1), souche KOS.

HSV-1 est un herpèsvirus de la sous-famille des Alphaherpesvirinae et du genre simplexvirus. C'est un virus enveloppé à génome ADN linéaire double brin (152 000 paires de bases). C'est un virus dermoneurotrope humain, présentant un cycle viral soit lytique, soit latent.

Le génome du HSV-1 est protégé par une nucléocapside icosaédrique, elle-même entourée d'une structure protéique tégumentaire, recouverte enfin d'une enveloppe constituée de glycoprotéines. Le HSV-1 pénètre dans les cellules via une interaction entre les glycoprotéines virales de l'enveloppe et des récepteurs de la surface cellulaire. Le génome viral du HSV-1 est non-intégratif et demeure sous forme épisomale dans le noyau de la cellule hôte. Les gènes viraux sont exprimés en cascade : gènes IE (*immediate-early*), E (*early*) puis L (*late*). L'expression des gènes E (impliqués dans la réplication du génome, l'échappement immunitaire et la subversion du processus cellulaire) et L (codant des composants structuraux des virions) sont dépendants de l'expression des gènes IE. Il existe cinq gènes IE : ICP0, ICP4, ICP22, ICP27 et ICP47.

Au cours du cycle lytique, l'ensemble des fonctions virales s'expriment et la production de virions résulte en la destruction de la cellule infectée.

Pendant la phase de latence, la majorité des gènes viraux sont inhibés et seuls de petits sous-ensemble de gènes dits « latents » sont exprimés. L'infection latente par le HSV-1 perdure généralement toute la vie, mais le virus peut être réactivé en réponse à différents facteurs (grippe, rhume, eczéma, stress émotionnel ou physique...).

L'infection primaire est généralement limitée aux cellules épithéliales (notamment kératinocytes et fibroblastes), alors que la latence s'établit dans les ganglions neuronaux sensoriels associés aux nerfs qui ont subi une infection secondaire.

Le HSV-1 ne peut pas infecter une peau intacte (barrière cutanée).

On estime que 67 % de la population mondiale et européenne sont infectés par HSV-1, principale cause d'herpès orofacial/labial, et une cause importante de l'herpès génital. La transmission se fait principalement par contact muqueux. Les symptômes de l'infection par le HSV-1 sont généralement légers, autolimités et facilement traitables avec des médicaments antiviraux.

Isolée à partir d'une lésion labiale, la souche KOS est présentée comme étant moins virulente que d'autres souches HSV-1 (telles que les souches Mckrae et 17). La séquence de la souche

KOS a été déterminée après plusieurs passages sur cellules VERO. La comparaison des séquences KOS et 17 met en évidence 1024 SNP² et 172 insertions/délétions (dont 26 sont en phase dans des régions codantes). Les mécanismes d'atténuation de la souche KOS sont peu (ou mal) décrits. La souche HSV-1 KOS a été largement utilisée dans de nombreuses études pour étudier la réplication, l'expression des gènes et la pathogénicité du HSV-1.

3.2.2. Caractéristiques de l'OGM

Le vecteur viral B-VEC a été obtenu à partir du génome de la souche KOS de HSV-1 par :

Partie confidentielle relevant du secret des affaires, non publiable

La modification génétique n'affecte pas le tropisme naturel de HSV-1 pour les cellules épithéliales.

Partie confidentielle relevant du secret des affaires, non publiable

En conséquence, le vecteur viral B-VEC :

- est incompetent pour la réplication ;
- présente une diminution des potentiels effets cytotoxiques ;
- est non-intégratif (le génome reste sous forme épisomale comme le virus parental HSV-1) ;
- exprime la protéine COL7.

² *Single-nucleotide polymorphism* (SNP) : polymorphisme d'un seul nucléotide

3.2.3. Méthode d'obtention de l'OGM

Partie confidentielle relevant du secret des affaires, non publiable

3.3. Informations sur les conditions de dissémination et l'environnement récepteur

Environ 50 patients sont prévus par cette demande d'autorisation d'accès compassionnel et 3 sites impliqués *Partie confidentielle relevant du secret des affaires, non publiable*

Le produit est conservé à -20°C avant préparation. La suspension virale est formulée dans un gel (volume fixe), pour une application locale par administration topique sur les plaies uniquement. La formulation du médicament de thérapie génique consiste à mélanger la suspension virale de B-VEC avec une solution d'excipients sous forme de gel. Les seringues sont placées dans des sacs en plastique scellés, dans un conteneur secondaire isolé approprié, pour être transportées au site d'administration.

L'administration est prévue chaque semaine pour chaque patient, jusqu'à cicatrisation des plaies traitées.

Les doses d'administration prévues sont les suivantes :

- pour les patients âgés de 6 mois à 3 ans : dose hebdomadaire de $1,6 \times 10^9$ PFU de B-VEC à mélanger avec le gel ;
- pour les patients âgés de 3 ans et plus : dose hebdomadaire de $3,2 \times 10^9$ PFU de B-VEC à mélanger avec le gel.

La préparation du médicament de thérapie génique, formulée sous forme de gel, est appliquée sous forme de petites gouttelettes de ce gel, espacées de 1 cm sur les plaies des patients. La zone d'application doit ensuite être recouverte d'un pansement non-adhérent hydrophobe, qui lui-même doit être recouvert d'un pansement classique.

3.4. Informations sur les interactions entre l'OGM et l'environnement

3.4.1. Caractéristiques affectant la survie

Les virus herpès sont des virus enveloppés qui les rend très sensibles à la déshydratation, aux solvants lipidiques et aux détergents doux. Leur demi-vie est courte en dehors de l'organisme. Sur des surfaces, leur stabilité est inférieure à 6h à 37°C (Nerurkar, 1983).

Partie confidentielle relevant du secret des affaires, non publiable

Une autre étude a été réalisée par le pétitionnaire afin d'analyser la capacité du B-VEC à survivre (taux d'infectiosité) sur une surface ouverte, à température ambiante,

Partie confidentielle relevant du secret des affaires, non publiable

Le B-VEC possède donc les mêmes caractéristiques de survie que son parental HSV-1.

Des analyses ont également permis de démontrer que le B-VEC est sensible aux procédures de nettoyage lors de déversement de B-VEC ou de la préparation B-VEC/excipients sur des surfaces dures avec des produits de nettoyage standard (eau de Javel, isopropanol, ammonium quaternaire, peroxyde d'hydrogène).

Dans les cellules infectées par le traitement, il est attendu que le B-VEC survive jusqu'à la mort naturelle de la cellule.

Le GT « Biotechnologie » recommande une étude complémentaire de la survie du B-VEC associé à son excipient sous forme de gel, afin de confirmer les données présentées sur la survie du vecteur viral.

3.4.2. Caractéristiques affectant la multiplication et la dissémination

Le vecteur viral B-VEC étant incompetent pour la réplication, il ne peut pas se propager dans les autres tissus des patients traités.

Partie confidentielle relevant du secret des affaires, non publiable

Cela a été confirmé chez l'Homme lors des études cliniques de phase 1/2 (étude monocentrique, randomisée, contrôlée par placebo, de 9 patients) et 3 (étude multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo, en double-aveugle, de 31 patients), aucune accumulation du vecteur n'a été observée dans le sang ou les urines des patients traités (quantification inférieure au seuil limite de détection par qPCR, même après **XX** semaines de traitement par administration topique du médicament de thérapie génique).

Partie confidentielle relevant du secret des affaires, non publiable

La distribution du B-VEC se limite donc aux kératinocytes et fibroblastes de la peau traitée.

3.4.3. Caractéristiques relatives à la latence et la réplication virale

Le B-VEC étant incompetent pour la réplication, il ne peut pas infecter les cellules nerveuses en tant que site secondaire et initier un cycle latent, contrairement au virus HSV-1, même en cas d'exposition accidentelle (piqûre d'aiguille) des professionnels de santé.

Une recombinaison homologue *in vivo* du B-VEC avec un virus HSV-1 sauvage pourrait conduire à générer un virus répliquatif.

Partie confidentielle relevant du secret des affaires, non publiable

Un second scénario serait celui où le B-VEC transduit une cellule en cours d'infection par un HSV-1 sauvage, qui lui apporte alors le matériel protéique nécessaire pour la réplication de son génome. Ce scénario conduirait à l'infection secondaire de nouvelles cellules par le B-VEC, qui se retrouverait alors limité pour se répliquer à nouveau.

Pour que ces deux scénarios se produisent, il faudrait que le B-VEC transduise spécifiquement une cellule infectée par le HSV-1 sauvage en phase de réplication active, car la réplication et la recombinaison de l'ADN du HSV-1 avec le B-VEC sont étroitement associées. Le potentiel de recombinaison du B-VEC avec le HSV-1 et l'émergence d'un nouvel OGM est considéré comme hautement improbable.

3.4.4. Caractéristiques relatives à l'excrétion virale

Le virus ne peut pas se répliquer, et la réplication est nécessaire à la dissémination de cellule à cellule. La distribution du B-VEC se limite au site initial de l'infection (cellules épithéliales cutanées). De plus la transduction étant transitoire, le vecteur est éliminé de l'organisme par le renouvellement des cellules.

3.4.5. Caractéristiques relatives à l'immunogénicité

Partie confidentielle relevant du secret des affaires, non publiable

Le développement d'anticorps anti-HSV-1 et anti-COL7 est donc cohérent avec une activité pharmacologique. Aucune réaction immunologique cliniquement significative n'a été rapportée lors de ces études.

Le développement de réponse immunitaire anti-HSV1/anti-COL7 en réponse à une exposition accidentelle de l'entourage est possible, mais les données cliniques recueillies à ce jour montrent un profil d'innocuité acceptable du médicament de thérapie génique, ce qui soutient l'idée que le risque d'immunogénicité est considéré comme négligeable.

3.5. Informations sur les plans de surveillance, de contrôle, de traitement des déchets et d'intervention d'urgence

3.5.1. Techniques de surveillance

Des méthodes quantitatives de détection du produit de thérapie génique par analyse moléculaire (PCR) d'échantillons de patients ou environnementaux sont décrites et disponibles.

3.5.2. Contrainte imposées à la dissémination

Des mesures sont mises en place pour contrôler toute impureté préoccupante pour l'environnement au cours du processus de fabrication du produit de thérapie génique.

Le produit de thérapie génique doit être préparé et administré exclusivement par des professionnels de santé. Une description détaillée de la procédure de préparation de la dose de B-VEC pour l'administration topique au patient est incluse dans les informations figurant sur l'étiquette du produit.

Le GT « Biotechnologie » rappelle que la préparation du médicament de thérapie génique doit être réalisée sous PSM³ ou équipement équivalent, afin de limiter l'exposition des professionnels de santé.

Le pétitionnaire précise que les professionnelles de santé enceintes ne doivent pas préparer ou administrer le B- VEC et doivent éviter tout contact direct avec les pansements souillés ou avec le produit pendant l'administration topique.

En l'absence de données cliniques précisant l'innocuité de ce produit pour les femmes enceintes ainsi que les personnes immunodéprimées, le GT « Biotechnologie » recommande également d'exclure ces professionnels de santé pour la préparation ou l'administration du B-VEC.

Le produit de thérapie génique inclut aiguilles, seringues, lingettes d'alcool, pansements hydrophobes non-adhérent, ciseaux, agent virucide de nettoyage, et enfin des gants de protection jetables que les professionnels de santé doivent utiliser pour la préparation et l'administration du médicament de thérapie génique aux patients.

Le GT « Biotechnologie » recommande, en complément des équipements de protection requis par le pétitionnaire, le port d'un masque et de lunettes de protection afin d'éviter toute exposition accidentelle de la muqueuse buccale ou des yeux des professionnels

³ Poste de sécurité microbiologique de type II (PSM2) : équipement permettant la protection du manipulateur et de l'environnement contre les agents biologiques manipulés. Il protège également la manipulation des polluants extérieurs et se fait dans des conditions stériles.

de santé lors de la préparation ou de l'administration du médicament de thérapie génique aux patients.

Toutes les surfaces ayant été en contact avec le produit de thérapie génique doivent être désinfectées avec un agent virucide (par exemple l'hypochlorite de sodium à 10 % ou l'alcool isopropylique à 70 %), et épongées à l'aide de matériaux absorbants.

Enfin, l'entourage étroit du patient (membres de la famille, soignants) doit éviter tout contact direct avec les plaies traitées et leurs pansements pendant minimum 24h après le traitement.

3.5.3. Traitement des déchets

Tout matériel jetable entrant en contact avec le B-VEC (gants, seringues usagées, emballages, flacons (vide ou partiellement vides) doit être éliminé par la filière des déchets d'activité de soins à risques infectieux et assimilés (DASRI).

Les seringues non utilisées seront également éliminées en DASRI, 8h après leur préparation.

Le GT « Biotechnologie » demande qu'une mention relative à la présence d'OGM dans l'ensemble des déchets, produits lors de la préparation et l'utilisation de ce médicament de thérapie génique, soit ajoutée avant élimination, si ces déchets ne sont pas inactivés sur place.

Le pétitionnaire indique que les soignants et patients doivent placer les pansements (changés seulement 24h après l'administration) dans un sac en plastique scellé, avant de les jeter dans les ordures ménagères.

Le GT « Biotechnologie » demande que, dans le cadre de soins post-traitement réalisés à domicile, les pansements retirés soient également stockés dans un contenant dédié pour sa prise en charge en filière DASRI.

3.5.4. Plans d'intervention d'urgence

En cas d'exposition accidentelle, par exemple par projection dans les yeux ou les muqueuses, les mesures prévues consistent à rincer à l'eau claire pendant au moins 15 minutes.

En cas d'exposition accidentelle de la peau par une piqûre de l'aiguille d'une seringue contenant le B-VEC, les personnes exposées doivent nettoyer soigneusement la zone affectée avec un désinfectant professionnel pour les mains.

Le B-VEC reste sensible aux médicaments antiviraux prescrits (sensibilité confirmée pour faire face à l'éventualité d'apparition de lésions herpétiques ou autres manifestations de maladies virales chez un sujet exposé au B-VEC.

En cas de déversement du produit dans l'environnement : il est demandé de nettoyer toutes les surfaces et traiter tous les déversements accidentels avec un agent (par exemple l'hypochlorite de sodium à 10 % ou l'alcool isopropylique à 70 %), et épongées à l'aide de matériaux absorbants.

3.6. Evaluation des risques environnementaux

3.6.1. Evaluation des risques pour la santé publique

Evènement envisagé	Gravité	Probabilité	Risque
Oncogénicité du transgène COL7A1 ou de l'infection par le B-VEC	Elevée	<p>Négligeable : le transgène COL7A1 n'est pas un oncogène connu. Les évaluations histopathologiques pour le B-VEC n'ont pas mis en évidence de relation avec l'induction potentielle de tumeur.</p> <p>Le génome du B-VEC ne s'intègre pas dans le génome des cellules hôtes, il reste épisomal.</p> <p>Une revue de la littérature 2013-2022 a été menée par le pétitionnaire sur le lien entre infection HSV-1 et cancer, aucun lien n'a été mis en évidence.</p> <p>Les patients traités par le B-VEC ne sont pas immunodéprimés, ni par leur état pathologique, ni par les soins palliatifs concomitants à la thérapie.</p>	NEGLIGEABLE
Toxicité du transgène COL7A1	Modérée à élevée	<p>Négligeable : Il s'agit d'un transgène humain.</p> <div data-bbox="732 1480 1144 2007" style="background-color: #cccccc; padding: 10px; text-align: center;"> <p>Partie confidentielle relevant du secret des affaires, non publiable</p> </div>	NEGLIGEABLE

Immunogénicité	Modérée à élevée	Négligeable : Les études cliniques de phase 1/2 et de phase 3 ont mis en évidence la présence d'anticorps anti-HSV-1 et anti-COL7 chez les sujets traités, mais sans compromettre l'efficacité du traitement, ni réaction immunologique cliniquement significative rapportée.	NEGLIGEABLE
Transmission germinale ou toxicité pour le développement	Elevée	Négligeable : le B-VEC ne peut pas se répliquer, sa distribution est limitée à la zone épithéliale cutanée traitée. Il est transitoire, éliminé par le processus naturel de renouvellement des cellules.	NEGLIGEABLE
Infection herpès (exposition de la peau ou des muqueuses via piqure d'aiguille, inoculation dans les muqueuses, contact direct avec le B-VEC ou avec les plaies traitées)	Faible à modérée : Le B-VEC reste sensible aux médicaments antiviraux prescrits contre le HSV-1.	Négligeable : la barrière cutanée (non lésée) résiste à l'infection virale. La primo-infection par le HSV-1 sauvage est généralement bénigne et autolimitée, le B-VEC ne peut pas se répliquer et a une cytotoxicité réduite par rapport au HSV-1 sauvage.	NEGLIGEABLE
Conjonctivite virale (exposition des yeux via les aérosols lors de la préparation du produit de thérapie génique)	Faible à modérée (infections oculaires)	Négligeable : le risque d'exposition pour les préparateurs peut être évité par le port de lunettes de protection. Le B-VEC ne peut pas se répliquer et les cornées intactes résistent aux agents infectieux externes et se renouvellent rapidement. Si elle se développe, la conjonctivite serait donc de courte durée.	NEGLIGEABLE
Maladie de Whitlow (exposition des doigts de la main par contact avec le B-VEC ou les plaies traitées du patient)	Faible à modérée (développement de lésions sur les ongles des doigts causée par HSV-1)	Négligeable : la barrière cutanée (non lésée) résiste à l'infection virale. Le B-VEC ne peut pas se répliquer et sa cytotoxicité est faible.	NEGLIGEABLE

Le vecteur B-VEC étant non compétent pour la réplication, non intégratif, et transitoire, le GT « Biotechnologie » estime que le risque que le B-VEC conduise au développement de maladie chez les personnes pouvant y être exposées accidentellement par la peau ou les muqueuses, est négligeable.

Afin de limiter l'exposition des professionnels de santé au vecteur B-VEC lors de la préparation et l'application du gel, le GT recommande le port de gants, masque et lunettes de protection en complément des équipements prévus par le pétitionnaire.

Afin de limiter l'exposition des professionnels de santé et des proches du patient au vecteur B-VEC après son application, il est prévu que les zones traitées soient recouvertes par 2 pansements.

3.6.2. Evaluation des risques pour l'environnement

Evènement envisagé	Gravité	Probabilité	Risque
Infection des animaux ou des plantes	Négligeable	Négligeable : le tropisme du B-VEC est exclusivement humain, le HSV-1 n'a pas de réservoir animal naturel en dehors de l'Homme et n'infecte pas les plantes.	NEGLIGEABLE
Persistance dans l'environnement par excrétion de vecteur B-VEC par les patients	Négligeable : le B-VEC est très sensible à la déshydratation, aux solvants et détergents.	Négligeable : l'excrétion de vecteurs B-VEC par les patients et les données sur l'infectiosité ont été analysées par des études cliniques. Les échantillons sanguins, urinaire et cutanés prélevés tout au long des études étaient inférieurs à la limite de détection/quantification pour tous les sujets, indiquant l'absence d'exposition systémique significative (et d'excrétion ultérieure) du vecteur. De plus, aucune particule infectieuse extracellulaire n'a été détectée à la surface de la peau d'un sujet à aucun moment testé, suggérant un confinement localisé du B-VEC et une transduction efficace des cellules de la plaie après application topique de B-VEC.	NEGLIGEABLE

Persistance dans l'environnement par dispersion ou déversement pendant la préparation du gel par les professionnels de santé	Négligeable : le B-VEC est très sensible à la déshydratation, aux solvants et détergents.	Négligeable : En dehors de l'hôte, le B-VEC n'est pas stable et disparaît rapidement. Des mesures appropriées sont en place pour minimiser tout rejet du produit dans l'environnement, et le risque de rejet accidentel ou involontaire est atténué grâce à un protocole de désinfection et des mesures de confinement décrits dans les informations de prescription.	NEGLIGEABLE

Les risques pour l'environnement de ce virus enveloppé et déficient pour la réplication sont donc considérés comme négligeable par le GT « Biotechnologie ».

3.6.3. Evaluation globale des risques

Considérant :

- que les risques pour la santé publique associés à l'utilisation du B-VEC ont été évalués comme négligeables par le GT « Biotechnologie »,
- que les risques pour l'environnement associés à l'utilisation du B-VEC ont été évalués comme négligeables par le GT « Biotechnologie »,
- et surtout les caractéristiques de ce vecteur viral génétiquement modifié incompetent pour la réplication, non-intégratif, faiblement cytotoxique et construit sur un virus HSV-1, importantes dans cette démarche d'évaluation des risques environnementaux,

le GT « Biotechnologie » conclut que les risques liés à la dissémination dans l'environnement du médicament de thérapie génique B-VEC, dans les conditions d'utilisations décrites, sont négligeables.

3.7. Conclusions du groupe de travail « Biotechnologie »

Ce dossier correspond à une première demande d'autorisation de dissémination du médicament de thérapie génique Vyjuvek (beremagene geperpavec – B-VEC) pour un accès compassionnel qui doit se dérouler dans 3 centres hospitaliers français, sur 50 patients.

Les risques pour la santé publique et l'environnement ont été évalués comme négligeables par le GT « Biotechnologie »,

Les remarques mineures suivantes, non bloquantes ont été émises par le GT :

- **Le GT « Biotechnologie » recommande une étude complémentaire de la survie du B-VEC associé à son excipient sous forme de gel, afin de confirmer les données présentées sur la survie du vecteur viral.**

- Le GT « Biotechnologie » rappelle que la préparation du médicament de thérapie génique doit être réalisée sous PSM2 ou équipement équivalent, afin de limiter l'exposition des professionnels de santé.
- En l'absence de données cliniques précisant l'innocuité de ce produit pour les femmes enceintes ainsi que les personnes immunodéprimées, le GT « Biotechnologie » recommande également d'exclure ces professionnels de santé pour la préparation ou l'administration du B-VEC.
- Le GT « Biotechnologie » recommande, en complément des équipements de protection requis par le pétitionnaire, le port d'un masque et de lunettes de protection afin d'éviter toute exposition accidentelle de la muqueuse buccale ou des yeux des professionnels de santé lors de la préparation ou de l'administration du médicament de thérapie génique aux patients.
- Le GT « Biotechnologie » demande qu'une mention relative à la présence d'OGM dans l'ensemble des déchets, produits lors de la préparation et l'utilisation de ce médicament de thérapie génique, soit ajoutée avant élimination, si ces déchets ne sont pas inactivés sur place.
- Le GT « Biotechnologie » demande que, dans le cadre de soins post-traitement réalisés à domicile, les pansements retirés soient également stockés dans un contenant dédié pour sa prise en charge en filière DASRI.

En conséquence, le GT « Biotechnologie » conclut en l'absence de risques préoccupants pour la santé publique ou l'environnement liés à l'utilisation du médicament de thérapie génique Vyjuvek, dans le cadre de cette demande d'accès compassionnel.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) endosse les conclusions du GT « Biotechnologie » relatives à l'absence de risques préoccupants pour la santé publique ou l'environnement liés à l'utilisation du médicament de thérapie génique Vyjuvek (beremagene geperpavec) contenant des OGM, dans les conditions prévues pour cette demande d'autorisation d'accès compassionnel. L'Agence propose que la recommandation relative à l'exclusion de certains professionnels de santé pour la préparation ou la mise en œuvre du médicament Vyjuvek soit indiquée dans la notice et le résumé des caractéristiques du produit et/ou l'étiquetage.

MOTS-CLÉS

OGM, médicament de thérapie génique, vecteur viral, HSV-1, souche KOS, épidermolyse bulleuse dystrophique, COL7, collagène de type VII, COL7A1, santé humaine, environnement, dissémination volontaire.

GMO, gene therapy medicines, virus vector, HSV-1, KOS strain, dystrophic epidermolysis bullosa, COL7, type VII collagen, COL7A1, human health, environment, deliberate release.

BIBLIOGRAPHIE

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 – JO L vol. 106 (2001).

European Medicines Agency. Guideline on environmental risk assessment for medicinal products consisting of, or containing, genetically modified organisms (EMA/CHMP/GTWP/125491/2006)

European Medicines Agency. Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products (EMA/CHMP/GTWP/125491/2006).

NF X50-110:2003 Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise. AFNOR (indice de classement X 50-110).

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2024). Extrait de l'avis du 20 octobre 2023 relatif à une demande d'évaluation des risques environnementaux liés à la demande d'autorisation d'accès compassionnel au médicament de thérapie génique à usage humain Vyjuvek (beremagene geperpavec), contenant des organismes génétiquement modifiés (saisine 2023-SA-0166). Maisons-Alfort : Anses, 16 p.