médecine/sciences 1999 ; 15 : 682-90

Réglementation de la thérapie génique

Odile Cohen-Haguenauer

La thérapie génique suscite un intérêt croissant en raison des progrès accomplis depuis plusieurs années dans les domaines de la génomique puis des méthodes de transfert de gènes. La mise en route de nombreux essais cliniques, destinés à démontrer la faisabilité de cette nouvelle méthode dans certaines maladies graves, dans lesquelles les ressources thérapeutiques sont limitées, est le signe que la thérapie génique pourrait devenir, dans un futur proche, un traitement à part entière, soumis à des contraintes réglementaires comparables à celles de tout produit ou méthode thérapeutique.

Des applications de la thérapie génique peuvent être envisagées à la fois dans des maladies génétiques à transmission monogénique comme la myopathie de Duchenne, les surcharges lysosomales, la mucoviscidose, mais aussi des affections dans lesquelles une modification des caractéristiques génétiques de certaines cellules peut conduire à un effet thérapeutique (cancer, SIDA, maladies cardiovasculaires, diabète, maladies neurodégénératives). Des perspectives de transfert de gènes à visée thérapeutique avec des indications aussi diverses sont actuellement à l'étude [1].

Bases fondamentales de la thérapie génique

La thérapie génique consiste soit à compenser l'anomalie de fonctionnement d'un gène altéré par l'apport d'un gène normal qui va prendre en charge la production d'une protéine déficitaire, soit à ajouter une fonction nouvelle à une cellule, dans un but thérapeutique, diagnostique ou préventif. Trois éléments indispensables se conjuguent à cette fin : (1) un gène d'intérêt, dont l'expression est susceptible de s'accompagner d'un effet thérapeutique ; (2) la cellule cible du gène d'intérêt ; et enfin, (3) un véhicule de matériel génétique, ou « vecteur », intermédiaire qui permet d'introduire le gène d'intérêt dans la cellule cible. Enfin, le devenir de l'intervention thérapeutique chez le patient receveur représente un paramètre essentiel, indispensable à prendre en considération.

Pourquoi une réglementation de la thérapie génique est-elle indispensable ? (Tableau I)

Le développement des techniques d'ADN recombinant a suscité et suscite encore auprès de l'opinion publique certaines réticences et spéculations concernant les risques encourus. La thérapie génique implique, en effet, des approches technologiques qui ne sont pas dépourvues de risques. Par exemple, la modification génétique de cellules vivantes peut prendre un caractère stable avec un risque théorique de mutagenèse insertionnelle. Les vecteurs de transfert génétique peuvent être dérivés d'organismes pathogènes et représenter eux-mêmes des entités comportant des risques biologiques nouveaux, puisque créés *de novo*. Ainsi, les vecteurs défectueux issus de virus présentent un risque de production de virus compétents pour la réplication avec, pour conséquence, une éventuelle propagation secondaire [2, 3].

Au même titre que des traitements plus conventionnels s'adressant à des maladies sévères, une réglementation de la thérapie génique est donc desti-

Tableau I

POURQUOI UNE RÉGLEMENTATION DE LA THÉRAPIE GÉNIQUE ?

Plusieurs éléments :
1. Interventions thérapeutiques innovantes
   Outils nouveaux et risques à préciser
2. Modification génétique (stable incluse)
   Lignée germinale, mutagenèse insertionnelle
3. Risques biologiques (en particulier viral)
   Contrôle de la dissémination

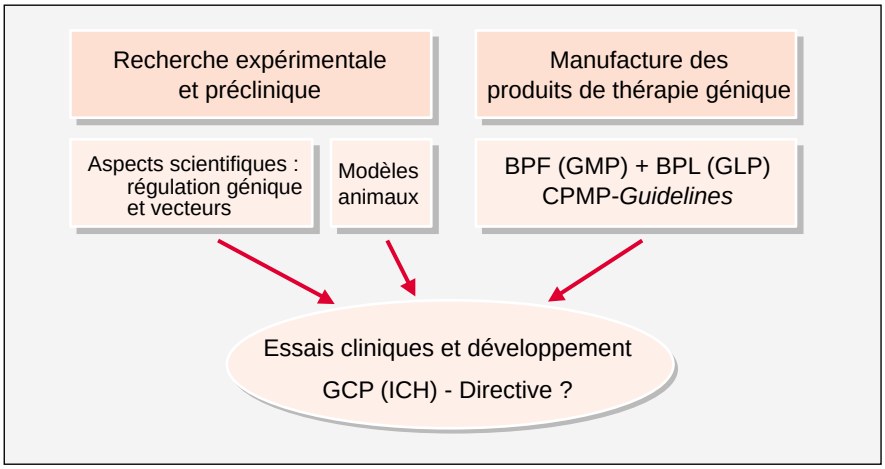

Figure 1. ***Sécurité et réglementation en thérapie génique.*** *BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication ; GMP :* Good Manufacturing Practice *; BPL : Bonnes Pratiques de Laboratoire ; GLP :* Good Laboratory Practice *; CPMP :* Committe for proprietary medicinal products (UK) *; GCP :* Good Clinical Practice*; ICH :* International Conference for harmonisation.

née à garantir efficacité, reproductibilité et qualité, mais aussi à délimiter une marge de manœuvre au sein de laquelle la sécurité est hautement vraisemblable. Cela est conditionné par la qualité de l'évaluation scientifique des risques potentiels [4, 5]. Une telle approche devrait contribuer à une meilleure compréhension et conforter l'adhésion du public. La mise en place d'une réglementation spécifique de la thérapie génique va dans le sens des préocupations exprimées par divers courants d'opinion qui soulignent les problèmes éthiques qui pourraient apparaître en l'absence de position claire des autorités de tutelle sur la qualité, la sécurité et l'efficacité attendues.

Les crises successives autour des affaires du sang contaminé, de l'hormone de croissance et, plus récemment, de l'encéphalopathie spongiforme bovine, ont provoqué, dans de nombreux pays, une réflexion quant à la nécessité de mieux encadrer aux plans juridique et sanitaire, l'utilisation à des fins thérapeutiques de produits d'origine humaine ou animale. Cette prise de conscience, qui s'était d'abord manifestée pour des produits tels que ceux issus des biotechnologies, s'est élargie aux produits sanguins stables. A travers la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998, sont désormais concernés, en France, des produits qui ne sont pas considérés comme des médicaments classiques tels que les produits cellulaires ou les tissus.

Les produits de thérapie génique (PTG) sont considéré, en France, comme des médicaments (mais pas systématiquement des spécialités pharmaceutiques, *voir plus loin*) puisqu'ils sont administrés dans le but de prévenir, diagnostiquer ou traiter une maladie. Ils ne pourront donc être utilisés en pratique médicale courante que lorsqu'une qualité satisfaisante aura pu être démontrée et qu'ils auront aussi fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité. Il est donc impératif que des essais cliniques soient mis en œuvre avant que toute autorisation de produit puisse être octroyée.

Les aspects réglementaires de la thérapie génique

Les aspects réglementaires et de sécurité de la thérapie génique peuvent être envisagés selon quatre lignes essentielles *(figure 1)*:

– tout d'abord la recherche expérimentale et préclinique, permettant d'apporter la preuve de principe de l'efficacité ;

– ensuite, la manufacture des produits de thérapie génique, afin de garantir la validité de lots cliniques de qualité pharmaceutique ;

– le développement des essais cliniques ;

– et enfin, l'autorisation de mise sur le marché.

Ces aspects réglementaires doivent être fondés sur un savoir scientifique au caractère universel, par définition partagé. Un effort d'harmonisation international des contraintes réglementaires auxquelles sont soumis ces développements est en cours. Cet effort se place dans le cadre plus général des conférences internationales d'harmonisation (ICH) concernant les règles de Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) (CPMP/ICH/135/95), de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF), et les produits thérapeutiques issus de biotechnologies, incluant la validation virale. L'Union Européenne met en place progressivement des directives communes qui sont intégrées dans le droit naturel des états membres. Très récemment, une directive concernant l'harmonisation pan-européenne des essais cliniques a été élaborée ; elle est actuellement soumise à commentaires (version circulaire en mars 1998) et objet de débats.

Il existe à l'évidence des aspects réglementaires établis qui s'appliquent au transfert de gènes à visée thérapeutique. Néanmoins, une réglementation à géométrie évolutive est indispensable afin de s'adapter au fil du temps aux technologies innovantes et à l'accumulation d'une expérience et d'un savoir en perpétuelle mutation. En effet, plus spécifique à la thérapie génique est le niveau de complexité résultant des éléments impliqués : découverte des gènes d'intérêt, régulation de l'expression génétique, systèmes d'administration des gènes et risques biologiques inhérents à leur utilisation, manufacture des produits de biotechnologie puis, enfin et surtout, devenir en termes d'efficacité, de reproductibilité et de sécurité après traitement d'un patient [4-6]. Les aspects pharmacologiques du transfert de gène sont déterminants en fonction de l'effet thérapeutique attendu – expression transitoire ou

prolongée du transgène dans les cellules cibles et les tissus hors cibles.
Il est raisonnable d'envisager d'emblée deux types d'opérateurs en thérapie génique. Dans le premier cas, le développeur sera un industriel ayant le statut d'établissement pharmaceutique. La fabrication du produit de thérapie génique sera menée à grande échelle selon un procédé de production/purification reproductible et standardisable. Les critères de qualité correspondent au cas d'une spécialité pharmaceutique. Dans le second cas, le traitement intéresse une maladie orpheline, voire une maladie très rare. Le développeur est dans ce cas plus volontiers issu du milieu académique. Il s'agit alors d'identifier des conditions de fabrication, voire un prestataire agréé, pour un produit en très faible quantité, destiné à être administré à un petit nombre de patients [7].
La complexité de la réglementation en thérapie génique résulte de cette grande diversité possible : dans les types de produits de thérapie génique et leurs développeurs issus d'horizons distincts, d'une part ; dans les indications thérapeutiques et les stratégies poursuivies, d'autre part. Le fil conducteur de la réglementation est la sécurité d'emploi des produits tant pour le patient que pour l'environnement.

Quatre niveaux de réglementation de la thérapie génique

Science fondamentale et expérimentation préclinique

• *Réglementation des OGM*
Quels que soient la finalité de l'utilisation et le champ d'application des techniques d'ADN recombinant, les réticences du public et l'hétérogénéité de perception d'un pays à l'autre, ont conduit le Conseil de l'Europe à adopter, en 1990, trois Directives concernant les Organismes Génétiquement Modifiés (OGM, ou GMO en anglais) afin d'harmoniser les dispositions réglementaires dans les états membres. Il s'agit de :
1. EC-Directive 90/219, DG XI – relative au confinement des OGM, selon quatre niveaux de risque distincts – quel que soit leur champ ou niveau d'application.
2. EC-Directive 90/220, DG XI – relative à la dissémination volontaire des OGM – destinée à contrôler d'éventuelles conséquences néfastes de la dissémination volontaire dans l'environnement.
3. EC-Directive 90/679 – relative à la protection des travailleurs contre les risques d'exposition aux agents biologiques.
Des difficultés ont été rencontrées au niveau des états membres pour la transposition de ces directives dans des dispositions légales nationales. Une grande hétérogénéité persiste à la fois en termes d'application et de ses modalités.
En France, une réglementation spécifique pour les OGM a été mise en place selon la loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 qui crée deux organismes consultatifs en charge de la supervision des utilisations d'OGM : (1) la Commission de Génie Génétique (CGG), en rapport avec le confinement, est placée sous l'autorité conjointe des ministères de l'Éducation nationale de l'Enseignement et de la Recherche, d'une part, de l'Environnement, d'autre part ; (2) la Commission d'étude de la dissémination des produits issus du Génie Biomoléculaire (CGB), qui dépend des ministères de l'Agriculture et de l'Environnement.
Pour les médicaments à usage humain, et notamment les produits de thérapie génique (PTG), le décret n° 95-1172 du 6 novembre 1995, pris en application de cette loi, encadre l'utilisation d'un OGM à des fins thérapeutiques chez l'homme, tant pour des fins de recherche biomédicale que de mise sur le marché. Ce décret prévoit que la décision concernant la dissémination soit délivrée par le Directeur Général de l'Agence du Médicament (aujourd'hui rebaptisée AFSSAPS*) sur avis consultatif de la CGB ; et sous-entendu de la CGG qui doit, en toutes circonstances, se prononcer sur le niveau de confinement des différents lieux concernés par l'essai clinique envisagé [7].

* *AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.*

• *Recherche fondamentale et expérimentation préclinique*
Le facteur limitant encore de façon significative l'efficacité et la spécificité du transfert de gènes est la performance des systèmes de transfert de gènes [8]. Il est encore trop tôt pour prédire quel type de vecteurs sera le plus largement adopté dans les applications cliniques et la mise sur le marché de produits manufacturés. Il demeure possible que les technologies idoines restent à inventer. Les risques inhérents à ces nouveaux outils ne sont pas *a priori* connus. Par exemple, la conception de nouveaux outils, tels que les vecteurs dérivés des lentivirus, représente un défi technologique et soulève des questions majeures relatives à la sécurité. Ces vecteurs possèdent des talents incontestables et inégalés puisqu'ils sont capables à la fois d'infecter une cellule mitotiquement quiescente et d'intégrer un matériel génétique exogène au sein de son génome [9]. De même, il existe une tendance actuelle au développement de vecteurs viraux compétents pour la réplication dont les principales indications thérapeutiques sont les tumeurs solides [10]. Dans l'établissement d'un rapport risque/bénéfice, la question est alors de savoir qui du moyen thérapeutique ou de la cellule cancéreuse rebelle est le plus menaçant.
Une réglementation éclairée par une évaluation scientifique pondérée est seule susceptible de garantir les progrès thérapeutiques, avec des traitements à la performance établie, dans des limites de sécurité identifiées et des risques mesurés pour le patient comme pour l'environnement. Cela suppose une expérimentation préclinique aussi exhaustive que possible, au mieux étayée par l'utiliation de modèles animaux appropriés à la prévision d'un rapport efficacité/tolérance bénéfique chez l'homme.

Manufacture des produits de thérapie génique

La manufacture de vecteurs de qualité pharmaceutique, en rapport avec un usage clinique, impose une conformité avec les règles de Bonne Pratique de Fabrication (BPF) et de Bonne Pratique de Laboratoire

(BPL) [11, 12]. Les trois Directives Européennes relatives à la réglementation des OGM sont pleinement applicables à ce niveau.
Les sociétés de biotechnologie sont familières de ces règles de manufacture. Les standards BPF doivent être strictement suivis pendant la totalité de la phase de production. Cela commence par la qualité et la validation de la banque cellulaire maîtresse (*Master Cell bank*, MCB) et se termine par le conditionnement du produit et son identification/marquage. Les différents niveaux requis pour une production à large échelle incluent, outre des locaux adéquats accrédités : (1) le contrôle des sources biologiques ; (2) le contrôle des procédés de fabrication (procédures standardisées); (3) les contrôles en cours de production, du lot brut et du produit fini.

Expérimentation clinique

Compte tenu du caractère innovant des traitements proposés, la thérapie génique soulève des questions d'ordre médical, éthique et liées à l'environnement concernant à la fois le patient, le personnel de soins et la population générale. Au niveau du patient, le rapport bénéfice/risque doit être à l'évidence favorable et l'indication de traitements alternatifs éventuels pesée avec soin. Dans certains cas, il n'existe pas d'alternative à la thérapie génique.
Les avis sont rendus après expertise scientifique et éthique en tenant compte notamment des positions exprimées en France par le Comité consultatif national d'éthique (CCNE), mais aussi par le Groupe européen d'éthique du Conseil de l'Europe et, enfin, par le Comité international de bioéthique de l'UNESCO [13]. Par exemple, ces autorités ont rejeté toute manipulation génétique de cellules germinales humaines, excluant le concept de thérapie génique germinale, dans l'état actuel des connaissances.
La sécurité et l'efficacité d'une approche de thérapie génique doit être testée au cours d'essais cliniques de conception appropriée. Le respect des règles de Bonne Pratique Clinique (ICH/CPMP, *voir plus haut*) est requis en France comme dans toute l'Europe, les États-Unis et le Japon. Dans l'ensemble de ces pays, la réglementation relative aux essais cliniques chez les personnes humaines est couverte par les Comités d'éthique locaux et un processus d'évaluation. S'agissant de l'évaluation scientifique des programmes cliniques de thérapie génique, une grande hétérogénéité est constatée. En effet, aux États-Unis, les aspects scientifiques originaux non encore défrichés sont soumis par la FDA *(Food and Drug Administration)* à évaluation par le RAC *(Recombinant DNA Advisory Committee)* [14-16]. En Europe, certains pays se sont dotés d'une procédure apparentée (France, Grande-Bretagne [17], Italie) ; ailleurs, aucune procédure n'a été mise en place.
En France, tout essai clinique est soumis aux dispositions dites de la « loi Huriet » de 1988. Cette loi a pour objectif de protéger les personnes participant à des essais cliniques. Elle instaure la mise en place des Comités d'éthique locaux dits « Comité de protection des personnes se prêtant à une recherche biomédicale » (CCPPRB). Cette loi définit la responsabilité du promoteur, responsable juridique qui prend l'initiative de réaliser la recherche, en fonction du caractère avec (BID) ou sans (SBID) bénéfice individuel direct. L'investigateur dirige et surveille la mise en œuvre des opérations dans le centre de traitement.
Outre l'évaluation préalable des projets, un suivi attentif des patients est indispensable, au long cours, en termes de sécurité, d'efficacité et d'événements graves. A ce titre, des registres consignant notamment les effets secondaires graves, pourraient s'avérer indispensables, au niveau national et/ou européen [18].

Autorisation de mise sur le marché (AMM) *(figure 2)*

La réglementation relative aux produits médicaux manufacturés par l'industrie – pertinente pour une mise sur la marché – est sous la responsabilité des autorités compétentes en matière pharmaceutique : en pratique, les Agences du Médicament. Aux États-Unis, il s'agit de la FDA. En Europe, les produits de thérapie génique sont soumis à la procédure centralisée par l'Agence Européenne d'Évaluation des Médicaments (EMEA*). Seront ici pris en considération les critères de qualité, de sécurité mais aussi d'efficacité, établis au terme d'essais cliniques de phases II et III.
La réglementation française prévoit deux possibilités de développement des produits de thérapie génique, afin de contrôler l'utilisation de ces produits dans l'intérêt de la santé publique, sans entraver l'innovation [7]. En effet, la loi n° 96-452, du 28 mai 1996, anticipe que les PTG peu-

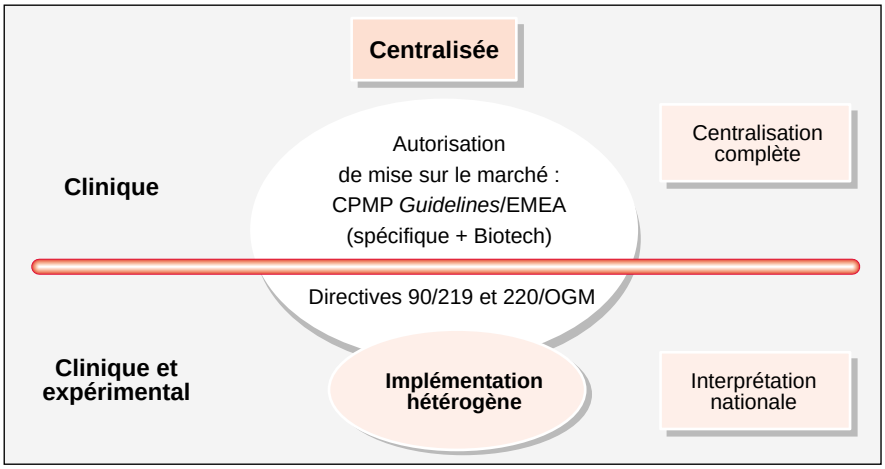

Figure 2. ***Contexte réglementaire de l'Union Européenne.***

* *EMEA :* European Medicines Evaluation Agency.

vent être ou non considérés comme des spécialités pharmaceutiques. Ainsi, un fabricant industriel souhaitera obtenir une AMM européenne centralisée. Le développeur, issu du milieu académique, préférera peut-être opter pour une autorisation limitée au niveau national, pour une application très spécifique à une maladie rarissime. Cette difficulté (ou spécificité) des PTG ne semble pas avoir été envisagée dans d'autres états membres de l'Union Européenne qui tous considèrent les PTG non seulement comme des médicaments, mais encore comme des spécialités pharmaceutiques.

Le cadre réglementaire

Il n'existe pas à l'heure actuelle de procédure européenne centralisée d'autorisation d'investigation clinique spécifique de la thérapie génique, bien que les produits de biotechnologie fassent l'objet d'une procédure d'autorisation centralisée de mise sur le marché *(figure 2)*.

Certains pays ont mis en place des procédures d'autorisation d'investigation clinique spécifiques de la thérapie génique. Outre les États-Unis, c'est le cas de la France, du Royaume-Uni et de l'Italie.

Ainsi les phases initiales de l'expérimentation clinique sont encadrées par une réglementation nationale hétérogène d'un pays à l'autre, alors que les autorisations de mise sur le marché relèvent d'une procédure européenne centralisée. Entre les deux systèmes, aucune passerelle n'est prévue.

Règlementation française

• *Essais cliniques de thérapie génique (et expérimentation préclinique)*

Le développement des produits de thérapie génique a justifié la mise en place d'un statut afin de mieux réglementer leur utilisation chez l'homme. C'est ainsi qu'en 1996, paraît la loi n° 96-452, proposant un premier cadre législatif spécifique des produits de thérapie génique et cellulaire.

Le cadre réglementaire actuel consiste essentiellement en *(Tableau II)*:

1. Une réglementation spécifique pour la thérapie génique: loi n° 96-452 du 28 mai 1996. Cette loi instaure un régime d'autorisation préalable pour les essais cliniques de thérapie génique et cellulaire [7].
2. Une réglementation spécifique pour les OGM: loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 et décret n° 95-1172 du 6 novembre 1995.
3. Une réglementation spécifique pour les essais cliniques: loi Huriet n° 88-1138 du 20 décembre 1988, modifiée par la loi n° 90-459 du 2 juillet 1990, la loi du 28 mai 1996 (article 219-18-2) et par la loi n° 98-535 du 1er juillet 1998, visant à protéger les personnes se prêtant à des recherches biomédicales.
4. Les textes adoptés plus récemment (1er juillet 1998) dans le domaine de la sécurité sanitaire visant à encadrer les produits qui ne sont pas dans le domaine du médicament (cellules, tissus, organes) n'ont pas inclus les PTG, déjà encadrés par la loi de mai 1996. La loi de juillet 1998 change simplement l'autorité administrative en charge de l'autorisation en matière de thérapie génique. Désormais, il ne s'agit plus de l'Agence du Médicament, mais de l'AFSSAPS.

• *Autorisation préalable selon la loi n° 96-452 du 28 mai 1996 [7]*

Cette autorisation concerne les établissements de manufacture, les produits, les lieux de prélèvements et d'administration et, enfin, les essais cliniques.

1. Autorisation des établissements pour préparer, conserver, distribuer, importer et exporter (article L676-2 modifié par loi du 1er juillet). Cette autorisation vaut agrément au sens de la loi relative aux OGM, faisant le lien entre CGG, en charge de définir le niveau de confinement requis, et l'AFSSAPS délivrant l'autorisation.
2. Autorisation de produits (article L676-3 modifié par la loi du 1er juillet). La possibilité est ainsi donnée au développeur de PTG de ne pas obligatoirement passer par la procédure centralisée européenne (EMEA) pour l'octroi d'une autorisation alors délivrée, au plan national exclusivement, par le Directeur général de l'AFSSAPS.
3. Autorisation pour les lieux de prélèvement et d'administration de PTG (article L676-6 modifié par loi du 1er juillet). Cet article introduit la notion selon laquelle le prélèvement de cellules autologues destinées à la thérapie génique (thérapie cellulaire génique) ainsi que l'administration des cellules génétiquement modifiées doivent être considérées comme des activités de soin, dont la mise en œuvre est obligatoirement réalisée dans des établissements de santé autorisés (y compris des Établissements de Transfusion Sanguine). Lorsque la procédure fait appel à un prélèvement allogénique, c'est alors la loi bioéthique n° 94-654 du 29 juillet 1994 qui s'applique.
4. Autorisation d'essais cliniques (article L209-18-2). Pour les essais cliniques de thérapie génique, un régime d'autorisation préalable est instauré, précisant que les essais cliniques ne pourront se dérouler que dans des établissements de santé autorisés.

Il faut relever que c'est la première fois qu'un encadrement de type « activité de soin » est prévu pour des recherches biomédicales.

Tableau II FRANCE: PROCÉDURE DE DÉCLARATION ET DE SUIVI D'ESSAI DE THÉRAPIE GÉNIQUE (HORS CCPPRB)
AFSSAPS: Guichet unique Dossier commun CGG/ CGB et AFSSAPS 1. Régime d'autorisation préalable pour thérapie génique et cellulaire, loi n° 96-452 du 28 mai 1996 modifiée par loi n° 98-535 du 1er juillet 1998 2. Réglementation des OGM loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 et décret n° 95-1172 du 6 novembre 1995 CGG: critères de confinement des OGM CGB: risques liés à une dissémination

• *Le dossier de demande d'autorisation : désormais un guichet unique*

Avant de démarrer un essai de thérapie génique en France, au moins quatre commissions ou instances différentes doivent être consultées (CCPPRB, CGG, CGB et AFSSAPS), chacune ayant des missions différentes dans l'instruction du dossier. L'autorisation finale est donnée par le Directeur général de l'AFSSAPS, dans un délai de trois mois à partir de la date de réception du dossier. Afin de simplifier la démarche à suivre, une procédure « guichet unique » a progressivement été mise en place depuis 1995, l'Agence du Médicament jouant le rôle de coordinateur des différentes étapes de l'évaluation, les différentes commissions traitant le dossier en parallèle. Dans ce but, l'Agence du Médicament (désormais AFSSAPS) a rédigé, avec la CGG et la CGB, un dossier unique à compléter pour toute demande d'essai clinique utilisant un produit de thérapie génique *(Tableau III)*. Ce dossier comporte cinq parties, chacune contenant une série ordonnée de questions pour guider la compilation des données pertinentes à la constitution du dossier et faciliter sa revue. Les cinq sections s'organisent de la façon suivante :

1. Généralités qui situent l'indication dans laquelle le PTG est proposé, le type d'essai clinique et la nature du produit de thérapie génique.
2. La partie I concerne les données relatives à l'OGM, son utilisation en milieu confiné, qui relève de la CGG et les risques liés à la dissémination qui relève de la CGB.
3. Dans la partie II se trouvent compilés les renseignements pharmaceutiques incluant la sécurité virale. La caractérisation du produit utilisé doit être la plus complète possible, avec une description fine et précise de la construction génétique utilisée et une validation du procédé de production incluant les spécifications du produit fini.
4. La partie III est consacrée aux données précliniques qui sont indispensables à l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Sont ici réunies les informations sur l'innocuité, la sécurité, la tolérance et l'efficacité potentielle du produit. Ces données proviennent d'expériences *in vitro*, et au mieux *in vivo*, chez des modèles animaux pertinents pour préjuger de l'innocuité et de l'efficacité du PTG chez l'homme. Sur ces données précliniques repose l'essentiel du rationnel de l'essai ; la dose et la voie d'administration proposées auront été étudiées.
5. Enfin, la partie IV concerne le protocole clinique, son objectif principal, ses objectifs secondaires, sa mise en oeuvre, ses moyens d'évaluation, et, enfin, la lettre d'information, le consentement éclairé (visés par le CCPPRB).

Les avis et les recommandations de la CGG et de la CGB sont retournés à l'AFSSAPS qui transmet au promoteur les recommandations concernant le stockage, le transport et les mesures de confinement pour le patient et de protection pour le personnel.

En application de la loi Huriet, le projet d'essai clinique doit en outre être soumis à l'approbation d'un CCPPRB qui rend un avis relatif à : (1) l'acceptabilité éthique du protocole ; (2) la qualité et la clarté de l'information transmise à la famille ; (3) le consentement éclairé, après qu'une lettre d'intention a été envoyée à l'AFSSAPS.

Tableau III OBJECTIFS DU DOSSIER FRANÇAIS
Un seul document réunissant les informations sur un projet d'essai clinique utilisant un OGM Généralités I. OGM : confinement + risque de dissémination II. Données pharmaceutiques et biologiques III. Éléments de pharmaco-toxicologie IV. Protocole clinique

• *Sécurité sanitaire*

Le dispositif de sécurité sanitaire défini par la loi du 1er juillet 1998 relève d'une volonté clairement affirmée des pouvoirs publics de doter la France de moyens rapides et efficaces de prévention des problèmes de santé publique. L'objectif étant d'empêcher que de nouvelles affaires telles que celle du sang contaminé ou de l'encéphalite spongiforme bovine se reproduisent, il était essentiel de mettre en place un système très réactif. Celui-ci doit, en principe, permettre de répondre sans le moindre retard à toute crise provoquée par des maladies infectieuses, des produits d'origine alimentaire, voire à des risques impossibles à définir *a priori*.

Les décrets d'application en date du 5 mars 1999 de la loi du 1er juillet 1998, mettent en place deux des trois structures prévues à cet effet : l'AFSSAPS et l'Institut de veille sanitaire (IVS). La troisième structure, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), devrait prochainement voir le jour.

L'AFSSAPS se substitue à l'Agence du médicament. Outre ses compétences avérées dans les domaines du médicament et des réactifs de laboratoire, elle voit son champ d'action s'élargir à l'ensemble des produits de santé : les dispositifs médicaux, les produits d'origine biologique, les produits sanguins labiles, les tissus, les cellules d'origine humaine ou animales (xénogreffes), les produits cosmétiques, les produits thérapeutiques annexes utilisés pour la préservation et les traitements des cellules, des tissus et des organes, et certains produits diététiques. L'agence est chargée de l'évaluation et de la vigilance, ainsi que du contrôle en laboratoire et de l'inspection pour chaque type de produits.

Dans la réorganisation de la transfusion sanguine, les compétences relatives à la sécurité des produits sanguins relèveront de l'AFSSAPS. Les activités de collecte, de production et de distribution des produits sanguins labiles sont regroupées sous la responsabilité de l'Établissement Français du Sang (EFS). L'Établissement Français des Greffes (EFG) continue à assurer la coordination et la répartition des organes et des tissus. L'EFG est consulté sur l'évaluation des struc-

tures en charge du prélèvement et des greffes de cellules autologues ou allogéniques [19]. La loi prévoit la mise en place d'un Comité National de la Sécurité Sanitaire placé sous la responsabilité du ministre en charge de la Santé.

Réglementation européenne (centralisée)

En Europe, les médicaments issus des biotechnologies, incluant les PTG, sont soumis à une procédure d'enregistrement dite centralisée (Directive n° 93/41/CEE). Le règlement n° 2309/93, du 22 juillet 1993, instaure les éléments de l'évaluation (autorisation et surveillance des médicaments à usage humain et vétérinaire) par l'intermédiaire d'une Agence européenne, l'EMEA, consultée pour toute autorisation communautaire de mise sur le marché (AMM). L'EMEA a pris ses fonctions en juillet 1995. Aucune AMM n'a encore été délivrée à ce jour pour un produit de thérapie génique. Dans le principe, c'est la Commission européenne qui est en charge de délivrer l'AMM, après avis du Comité européen des Spécialités Pharmaceutiques (CSP ou CPMP, *Committee for Proprietary Medicinal Products*) [7].

Les directives européennes sont des textes réglementaires qui doivent être répercutés au niveau national dans le droit naturel de chaque état membre. Les exemples déjà mentionnés sont les directives concernant les OGM, la procédure d'enregistrement centralisé ou celle, à l'étude, relative à l'harmonisation des essais cliniques. D'autres directives sont suceptibles de s'appliquer au développement des PTG [4-7].

Il existe, en outre, des textes qui ont valeur de recommandation, appelés *guidelines* ou notes explicatives, destinés à jalonner, par une série de points à considérer pertinents, le développement d'un produit. La compilation de ces données représente un préalable indispensable à la soumission d'un dossier. Ces *guidelines* sont préparés par le CPMP. Si un ensemble de textes s'applique à la qualité et à la sécurité des produits de thérapie génique – concernant en particulier la stabilité et la sécurité virale et microbiologique des produits biotechnologiques [4-7] – deux documents concernent spécifiquement la thérapie génique. Il s'agit en premier lieu du *guideline* dit « qualité » ou *Gene therapy products quality aspects in the production of vectors and genetically modified somatic cells*. Le premier document émis en décembre 1994 [20] a été repris. Après avoir été très largement soumis à des commentaires dans le courant de l'année 1998, une formulation finale réactualisée devrait bientôt être rendue disponible (http://www.eudra.org/emea.html) *(Tableau IV)*. Un second document baptisé « sécurité », relatif à l'expérimentation préclinique, lui est désormais annexé. Il s'agit de *Safety studies for gene therapy products – Annex to note of guidance on gene the- rapy products quality aspects in the production of vectors and genetically modified somatic cells*. La version définitive devrait, elle aussi, apparaître bientôt (http://www.eudra.org/emea.html) *(Tableau V)*.

De multiples questions restent ouvertes. En effet, il n'existe aucune harmonisation entre les pays européens pour les essais cliniques, tant au plan des critères d'évaluation que de la procédure à suivre pour pouvoir démarrer un essai de thérapie génique. Aussi paradoxal que cela puisse paraître, c'est pourtant dans les pays dotés d'un encadrement réglementaire strict que les demandes et les autorisations d'essais cliniques sont les plus nombreuses.

Pour évoluer vers une harmonisation, la coopération des scientifiques et des utilisateurs avec les régulateurs est indispensable

Une évaluation et des standards reposant sur le savoir scientifique sont les seuls garants d'un processus d'harmonisation étayée et d'un courant facilitateur pour des protocoles utilisant un produit similaire. Ces dispositions requièrent une coopération synergique entre les scientifiques issus de milieux variés, les médecins et les régulateurs. Cela recouvre les objectifs

Tableau IV

STRUCTURE DU *GUIDELINE* « QUALITÉ »

I. Introduction
II. Production des PTG
III. Construction et nature des OGM
  matériel génétique et amplification
  construction du vecteur et cellules modifiées comme produit
IV. et V. Production et purification
VI. Caractérisation du produit
VII. Conformité et contrôle du produit fini
VIII. Textes officiels (GMO)

Tableau V

STRUCTURE DE L'ANNEXE « SÉCURITÉ »

I. Introduction
II. Considérations générales
III. Considérations spécifiques
  conséquences involontaires et/ou inattendues du transfert
  ADN nu, complexes incluant des acides nucléiques,
  vecteurs viraux incompétents pour la réplication
  cellules génétiquement modifiées
IV. Efficacité potentielle (modèles appropriés *in vitro* et *in vivo*)
V. Évaluation pharmaco-toxicologique
  dose unique, dose répétée, immunotoxicité
  reproduction, développement, toxicité génétique, effets carcinogènes
  pharmacodynamique, pharmacocinétique, tolérance

du réseau Euregenethy, soutenu par la Commission européenne [18] *(figure 3)* (adresse internet: http://193.48.40.240//www/euregenethy).

En effet, il serait souhaitable de voir les autorités réglementaires soutenir les efforts de progrès et d'innovation dans le domaine de la thérapie génique, en communiquant des recommandations expertes et en aidant à promouvoir le concept de réglementation harmonisée dans l'Europe entière. Cela ne s'appliquerait plus exclusivement à l'AMM, mais aussi aux essais cliniques précoces, en particulier à vocation transnationale. Par exemple, la mise à disposition d'un formulaire de type IND valable dans tous les états membres représenterait un premier pas en avant. Un tel document incluerait au mieux des éléments relatifs à la sécurité, à la qualité, à l'efficacité préclinique et aux prérequis spécifiques pour le monitorage biologique. De même, dans les domaines dans lesquels les connaissances scientifiques et médicales pratiques ont pu être accumulées au niveau international, des standards, spécifiques d'un produit de thérapie génique, pourraient être proposés à titre indicatif. Cela concerne en particulier les niveaux résiduels tolérables de virus réplicatif et les virus compétents pour la replication utilisés comme vecteurs thérapeutiques. Une large circulation de l'information et la publication systématique des données expérimentales accumulées sont les pierres angulaires du progrès.

Il apparaît souhaitable que les prérequis réglementaires puissent être relativement flexibles afin de s'adapter au cas par cas à la phase d'expérimentation clinique envisagée, à l'innovation technologique et à la maladie en cause. Il faut envisager, en particulier le domaine des maladies rares et des drogues orphelines. Ici, la sévérité de la maladie et l'absence de thérapeutique alternative sont des éléments prépondérants.

En outre, les dispositions relatives au confinement du patient varient très largement d'un pays à l'autre, pour un même produit de thérapie génique, et par conséquent, pour des risques biologiques comparables. Les prérequis s'adapteront au mieux aux connaissances accumulées, vecteur potentiel d'harmonisation.

Enfin, il apparaît essentiel qu'un système de veille sanitaire pan-européen puisse être instauré afin de garantir l'information instantanée de tout investigateur concerné, sur les accidents graves liés à l'utilisation de produits spécifiques.

Néanmoins dans le domaine de la thérapie génique, les données scientifiques unanimement partagées ne sont pas aisées à définir ou à diffuser, alors même que le champ des connaissances ne fait que s'étendre et se diversifier. Un niveau incontestable de flexibilité s'impose afin de mettre en place, éventuellement au cas par cas, une réglementation qui facilite plutôt qu'elle ne ralentisse, les progrès scientifiques et thérapeutiques et les échanges internationaux indispensables. Quel que soit l'intérêt suscité par la thérapie génique et son potentiel innovant, la pertinence de cette approche devra être pesée prudemment en termes: (1) de contraintes économiques et éthiques ; (2) de stratégies thérapeutiques globales, en particulier dans le cas de maladies telles que le cancer; (3) et, enfin, de sécurité ■

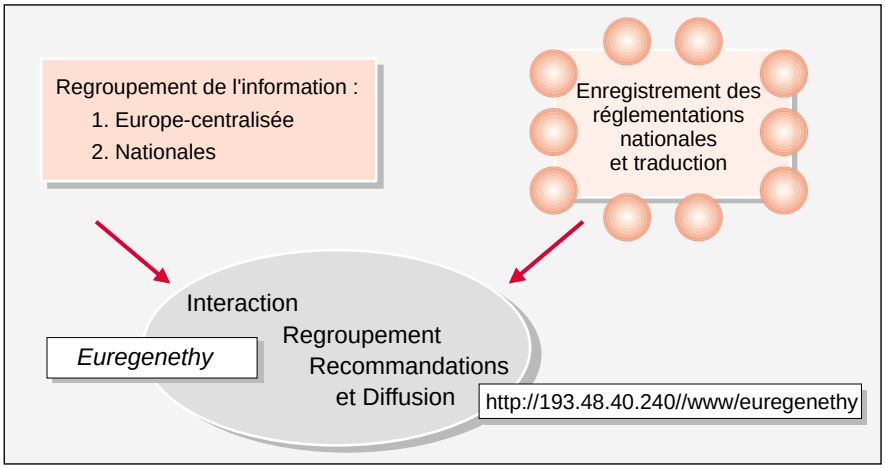

Figure 3. ***Euregenethy-Biomed2 ELSA.***

Remerciements

L'auteur remercie vivement Sophie Segond et Jean-Hugues Trouvin pour leur aide précieuse à la préparation et à l'actualisation de ce manuscrit et pour leur confiance; Shahid Baig pour la qualité de son soutien critique; la Commission XII des Communautés européennes pour sa confiance; et les partenaires du réseau Euregenethy pour leur contribution constructive à une dynamique transnationale.

Odile Cohen-Haguenauer

Coordonnatrice de l'Action concertée européenne (EC-DGXII-ELSA): « Réglementation de la thérapie génique en Europe: un réseau scientifique d'utilisateurs ».
Laboratoire transfert génétique et oncologie moléculaire, Service d'oncologie médicale, Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10, France.
email: o.haguenauer@chu-stlouis.fr

RÉFÉRENCES

1. Cohen-Haguenauer O. The future of gene therapy, in human genome and gene therapy. *Fundation BBV* 1999 (sous presse).

2. Temim HM. Safety considerations in somatic gene therapy of human disease with retrovirus vectors. *Hum Gene Ther* 1990; 1: 111-23.

3. Donahue RE, Kessler SW, Bodine D, *et al.* Helper virus induced T cell lymphoma in non-human primates after retroviral-mediated gene transfer. *J Exp Med* 1992; 176: 1125-35.

4. Cohen-Haguenauer O. Overview of regulation of gene therapy in Europe: a current statement including reference to US regulation. *Hum Gene Ther* 1995; 6: 773-85.

* GLOSSAIRE *

AFSSA : *agence française de sécurité sanitaire des aliments.*

AFSSAPS : *agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.*

AMM : *autorisation de mise sur le marché.*

BPC : *bonnes pratiques cliniques.*

BPF : *bonnes pratiques de fabrication.*

BPL : *bonnes pratiques de laboratoire.*

CCNE : *comité consultatif national d'éthique (France).*

CCPPRB : *comité de protection des personnes se prêtant à une recherche biomédicale.*

CGB : *commission d'étude de la dissémination des produits issus du génie biomoléculaire.*

CGG : *commission de génie génétique.*

CPMP : committee for proprietary medicinal products *(Royaume-Uni).*

CSP : *comité des spécialités pharmaceutiques (France).*

EFG : *établissement français des greffes.*

EFS : *établissement français du sang.*

EMEA : european medicines evaluation agency.

FDA : food and drug administration.

GCP : good clinical practice.

GLP : good laboratory practice.

GMP : good manufacturing practice.

ICH : international conference for harmonisation.

IVS : *institut de veille sanitaire.*

MCB : master cell bank.

OGM : *organismes génétiquement modifiés.*

PTG : *produits de thérapie génique.*

RAC : recombinant DNA advisory committee.

RÉFÉRENCES

5. Cohen-Haguenauer O. Safety and regulation at the leading edge of biomedical biotechnology. *Curr Opin Biotechnol* 1996 ; 7 : 265-72.

6. Cohen-Haguenauer O. Gene therapy : regulatory issues and international approaches to regulation. *Curr Opin Biotechnol* 1997 ; 8 : 361-9.

7. Segond S, Trouvin JH. Réglementation française et européenne des produits de thérapie génique. In : Cohen-Haguenauer O, ed. *Thérapie génique.* Paris : Lavoisier, 1999 (sous presse).

8. Orkin, SH, Motulsky, AG. Report and recommendations of the panel to assess the NIH investment in research on gene therapy. Published 7 december 1995, NIH Directors Office. Bethesda, MA, USA : National Institutes of Health, 1995.

9. Naldini L, Blömer U, Gallay P, Ory D, Mulligan RC, Gage FH, Verma IM, Trono D. *In vivo* gene delivery and stable transduction of nondividing cells by a lentiviral vector. *Science* 1996 ; 272 : 263-7.

10. Bischoff JR, Kirn DH, Williams A, Heise C, Horn S, Muna M, Ng L, Nye JA, Sampson-Johannes A, Fattaey A, McCormick F. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells. *Science* 1998 ; 274 : 373-6.

11. Commission Directive 91/356/EEC of l3 June l991 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use (OJ n° L 193, 17 juillet 1991).

12. Council Directive 87/18/EEC of 18 December 1986 on the harmonization of laws, regulations or administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances (OJ n° L 15, 17 janvier 1987).

13. EWGT-Newsletter n° 5, february 1996. Cohen-Haguenauer O, ed. Paris : Éditions EDK, 1996.

14. Kessler DA, Siegel JP, Nogushi PD, Zoon KC, Feiden KL, Woodcock J. Regulation of Somatic-cell therapy and gene therapy by the food and drug administration. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1169-73.

15. Food and Drug Administration. Addendum to the points to consider in human somatic cell and gene therapy. Docket N° 91N-0428, Rockville, MD, USA, 1996.

15 bis. FDA. Guidance for industry : guidance for human somatic cell therapy and gene therapy, 3/30/98.

16. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. Recombinant DNA research : proposed actions under the Guidelines. Federal register, november 22, 1996, vol. 61, n° 227, p. 59726-42. *Hum Gene Ther* 1997 ; 8 : 489-507.

17. Gene Therapy Advisory Committee, UK. Department of health : guidance on making proposals to conduct gene therapy research on human subjects. *Gene Ther* 1994 ; 1 : 1-20.

18. Cohen-Haguenauer O. Euregenethy : regulation of gene therapy in Europe : a scientific network of users. Biomed Newsletter, Commission Européenne, DGXII, 1999 (sous presse).

19. Hervé P, Bodard S. Aspects législatifs et réglementaires de la thérapie cellulaire. In : Cohen-Haguenauer O, ed. *Thérapie génique.* Paris : Lavoisier, 1999 (sous presse).

20. Commission of the European Communities, Committee for proprietary medicinal products. *Ad hoc* working party on biotechnology/pharmacy : gene therapy products-quality aspects in the production of vectors and genetically modified somatic cells. Approved by CPMP: III/5863/93 final, december 1994.

TIRÉS À PART

O. Cohen-Haguenauer.