

## REUNION DU COMITE SCIENTIFIQUE DU 26 FEVRIER 2015

Procès-verbal de la séance

Adopté le 26 mars 2015

---

<b>1. Accueil et participation à la séance du matin</b>	<b>2</b>
<b>2. Adoption de l'ordre du jour</b>	<b>2</b>
<b>3. Points divers</b>	<b>2</b>
<b>4. Adoption du procès-verbal de la séance du 6 février</b>	<b>3</b>
<b>5. Evaluation des risques associés à des dossiers de recherche biomédicale</b>	<b>3</b>
5.1. <i>Examen du dossier de thérapie génique AMGEN TG184</i>	3
5.2. <i>Examen du dossier de thérapie génique TRANSGENE TG1050.02</i>	3
5.3. <i>Examen du dossier de thérapie génique de l'Institut Bergonié TG70</i>	4
<b>6. Accueil et participation à la séance de l'après-midi</b>	<b>4</b>
<b>7. Evaluation des risques associés à la dissémination volontaire de plantes génétiquement modifiées</b>	<b>5</b>
7.1. <i>Présentation générale du cadre de l'évaluation</i>	5
7.2. <i>Exemples d'expertises sur la base de l'examen du dossier EFSA-NL-GMO-2014-121 (demande d'autorisation de mise sur le marché du soja MON 87751)</i>	5
7.3. <i>Autres expertises présentées de manière générique</i>	6
<b>8. Date et lieu des prochaines réunions</b>	<b>6</b>
<b>Annexe - Ordre du jour prévisionnel anonymisé</b>	<b>7</b>

## 1. Accueil et participation à la séance du matin

Le Président du Comité scientifique (CS) du Haut Conseil des biotechnologies (HCB) accueille les participants de la séance du matin, listés ci-dessous.

### Membres du Comité scientifique du HCB :

#### - présents :

Jean-Christophe Pagès, Président, Pascal Boireau et Claudine Franche, Vice-présidents,

et par ordre alphabétique des noms de famille :

Claude Bagnis, Marie-Anne Barny, Yves Bertheau, Bruno Chauvel, Elie Dassa, Hubert De Verneuil, Nathalie Eychenne, Philippe Guerche, Joël Guillemain, Guillermina Hernandez-Raquet, Marc Lavielle, Olivier Lemaire, Didier Lereclus, Rémi Maximilien, Eliane Meurs, Nadia Naffakh, Didier Nègre, Sergio Ochatt, Michel Renard, Patrick Saindrenan, Pascal Simonet, Marie-Bérengère Troadec, Jean-Luc Vilotte.

#### - absents, représentés :

Bernard Klonjkowski, (représenté par P. Saindrenan), Catherine Regnault-Roger (représentée par P. Guerche).

#### - absents, excusés :

Avner Bar-Hen, Florence Bellivier, Philippe Berny, François-Christophe Coléno, Denis Couvet, Nathalie Eychenne, André Jestin, Valérie Le Corre, Cédric Moreau de Bellaing, Jean-Louis Noyer, Daniel Parzy, Bernard Vaissière.

### Membres du secrétariat scientifique du HCB :

Flore Biteau, Nils Braun, Catherine Golstein.

Plus de la moitié des membres du CS du HCB (c'est-à-dire 20 ou plus) sont présents ou représentés. Conformément au règlement intérieur du HCB, le quorum est atteint.

## 2. Adoption de l'ordre du jour

L'ordre du jour, reproduit en annexe, est adopté sans changement.

## 3. Points divers

Le président fait un rappel pratique aux membres du comité concernant les modalités de réservation de transport et d'hébergement. Il leur est en particulier recommandé d'anticiper autant que possible leurs réservations auprès du secrétariat, selon le calendrier de réunions mis à leur disposition.

Les membres sont informés qu'ils seront prochainement sollicités, selon leurs compétences, pour contribuer à l'élaboration de documents d'aide au travail des comités.

Un membre s'interroge sur la possibilité de discuter des missions de la CAASE (Cellule d'appui à l'analyse socio-économique). Ce sera possible une fois son mandat, ses missions et sa constitution définis en Bureau. Un état des lieux devrait pouvoir être communiqué au CS suite à la prochaine réunion de la CAASE (dans sa forme héritée du précédent mandat) prévue le 17 mars.

Un groupe de travail sur l'éthique est également en cours de constitution. Un ou deux membres du CS seront prochainement invités à y participer.

#### **4. Adoption du procès-verbal de la séance du 6 février**

Le procès-verbal proposé pour la séance du 6 février est adopté sans changement.

#### **5. Evaluation des risques associés à des dossiers de recherche biomédicale**

##### **5.1. Examen du dossier de thérapie génique AMGEN TG184**

Le HCB a été saisi le 19 janvier 2015 par l'Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), autorité compétente française, dans le cadre d'une demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament de thérapie génique : « **Etude de phase Ib/II multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance du talimogène laherparepvec associé à l'ipilimumab versus ipilimumab seul chez les patients présentant un mélanome de stade IIIb/IV non réséqué et non préalablement traité** ».

Ce dossier est déposé sous la référence **TG 184** par Amgen, dans le cadre de la directive 2001/18/CE réglementant la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés.

Aucun expert ne déclare de conflit d'intérêts spécifique à ce dossier, qui interférerait avec son examen.

L'un des deux rapporteurs présente le dossier. Le projet d'avis, préalablement diffusé aux membres, est également présenté et discuté, notamment les points concernant les risques pour la santé publique et pour l'environnement du vecteur TG184.

##### **5.2. Examen du dossier de thérapie génique TRANSGENE TG1050.02**

Le HCB a été saisi le 19 janvier 2015 par l'ANSM dans le cadre d'une demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament de thérapie génique : « **Essai clinique de phase I/IB, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, de recherche de dose visant à une évaluation de la sécurité d'emploi et la tolérance de TG1050, produit d'immunothérapie basé sur un vecteur utilisant un adénovirus de type 5 (Ad5), en doses unique (DU) ou répétées (DR) ainsi qu'à une évaluation initiale de l'activité immunologique et antivirale du TG1050 chez des patients atteints d'hépatite B chronique** ».

Ce dossier est déposé sous la référence **TG 1050.02** par la société Transgène, dans le cadre de la directive 2001/18/CE réglementant la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés.

Aucun expert ne déclare de conflit d'intérêts spécifique à ce dossier, qui interférerait avec son examen.

L'un des deux rapporteurs présente le dossier. Il n'y a pas de risque particulier identifié pour la santé humaine et l'environnement. Le projet d'avis, préalablement diffusé aux membres, est discuté, notamment le temps de maintien des patients en chambre après l'injection du produit de thérapie génique.

### 5.3. Examen du dossier de thérapie génique de l'Institut Bergonié TG70

Le HCB a été saisi le 19 janvier 2015 par l'ANSM dans le cadre d'une demande d'autorisation de recherche biomédicale portant sur un médicament de thérapie génique : « **Etude de phase Ib/II associant le cyclophosphamide à posologie métronomique et le JX-594 dans les cancers du sein et les sarcomes des tissus mous avancés** ».

Ce dossier est déposé sous la **référence TG 70** par l'Institut Bergonié Bordeaux, dans le cadre de la directive 2001/18/CE réglementant la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés.

Aucun expert ne déclare de conflit d'intérêts spécifique à ce dossier, qui interférerait avec son examen.

L'un des deux rapporteurs présente le dossier. Le projet d'avis, préalablement diffusé aux membres, est discuté, notamment les points concernant les risques pour la santé publique et pour l'environnement du vecteur TG 70 et le temps de maintien de patients en chambre après l'injection du produit de thérapie génique.

## 6. Accueil et participation à la séance de l'après-midi

Le Président du CS du HCB accueille les participants de la séance de l'après-midi, listés ci-dessous.

### Membres du CS du HCB :

#### - présents :

Jean-Christophe Pagès, Président, Pascal Boireau et Claudine Franche, Vice-présidents,  
et par ordre alphabétique des noms de famille :

Claude Bagnis, Marie-Anne Barny, Yves Bertheau, Bruno Chauvel, Denis Couvet, Elie Dassa, Hubert De Verneuil, Nathalie Eychenne, Philippe Guerche, Joël Guillemain, Guillermina Hernandez-Raquet, Marc Lavielle, Olivier Lemaire, Didier Lereclus, Rémi Maximilien, Eliane Meurs, Nadia Naffakh, Didier Nègre, Sergio Ochatt, Michel Renard, Patrick Saindrenan, Pascal Simonet, Marie-Bérengère Troadec, Bernard Vaissière, Jean-Luc Vilotte.

#### - absents, représentés :

Bernard Klonjowski, (représenté par P. Saindrenan), Catherine Regnault-Roger (représentée par P. Guerche).

#### - absents, excusés :

Avner Bar-Hen, Florence Bellivier, Philippe Berny, François-Christophe Coléno, Nathalie Eychenne, André Jestin, Valérie Le Corre, Cédric Moreau de Bellaing, Jean-Louis Noyer, Daniel Parzy.

## Membres du secrétariat scientifique du HCB :

Flore Biteau, Nils Braun, Catherine Golstein.

Plus de la moitié des membres du CS du HCB (c'est-à-dire 20 ou plus) sont présents ou représentés. Conformément au règlement intérieur du HCB, le quorum est atteint.

## 7. Evaluation des risques associés à la dissémination volontaire de plantes génétiquement modifiées

### 7.1. Présentation générale du cadre de l'évaluation

Le cadre de l'évaluation des risques associés à la dissémination volontaire de PGM est présenté, avec un rappel de la réglementation et des lignes directrices de l'EFSA afférentes, le contexte de saisine du HCB, une présentation de la structure des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché de PGM sur le fondement du règlement (CE) n° 1829/2003 pour faciliter l'orientation des experts et une clarification du périmètre de l'expertise du CS du HCB.

Il est en particulier souligné que l'expertise du CS est de nature scientifique, même si elle s'applique dans un contexte réglementaire précis. Toute analyse doit être effectuée sur la base d'éléments scientifiques : elle ne se réduit pas à une vérification de conformité à des éléments réglementaires ou des lignes directrices de l'EFSA ; elle doit s'appuyer sur une argumentation de nature scientifique. Enfin, l'attention des membres est attirée sur le fait que la réglementation prévoit que l'évaluation des risques est effectuée au cas par cas<sup>1</sup>.

### 7.2. Exemples d'expertises sur la base de l'examen du dossier EFSA-NL-GMO-2014-121 (demande d'autorisation de mise sur le marché du soja MON 87751)

Aucun expert ne déclare de conflit d'intérêts spécifique au dossier EFSA-NL-GMO-2014-121.

Ce dossier est pris en exemple pour présenter une partie des expertises réalisées pour de tels dossiers, à savoir :

- 1- **l'analyse moléculaire et génétique** (caractéristiques du produit, caractéristiques de la construction génétique, méthode de transformation, caractéristiques de la PGM en termes de nombre d'insertions, structure des inserts, séquençage des régions flanquantes, stabilité et héritabilité des transgènes, analyse bioinformatique des ORF (cadres ouverts de lecture)

---

<sup>1</sup> « L'évaluation des risques pour l'environnement devrait être effectuée cas par cas; autrement dit, les informations requises peuvent varier en fonction du type d'OGM concerné, de l'usage prévu et de l'environnement récepteur potentiel, compte tenu, entre autres, des OGM déjà présents dans l'environnement » (Directive 2001/18/CE, Annexe II, Principes généraux) ;

« Tous les points cités ne s'appliquent pas à chaque cas. Chaque notification n'est donc censée répondre qu'au sous-ensemble particulier de considérations correspondant à une situation donnée. Le degré de précision avec lequel il est demandé de répondre à chaque sous-ensemble de considérations peut également varier selon la nature et l'ampleur de la dissémination envisagée » (Directive 2001/18/CE, Annexe III, Informations devant figurer dans la notification) ;

« Par dérogation au paragraphe 1, une demande peut ne pas satisfaire à toutes les exigences dudit paragraphe : (a) si des informations données ne sont pas nécessaires compte tenu de la nature de la modification génétique ou du produit; ou (b) si ces informations ne sont pas nécessaires d'un point de vue scientifique ou si leur fourniture est techniquement impossible. Le demandeur motive dûment l'application de cette dérogation (Règlement (UE) n° 503/2013, Article 5).

potentiels et expression des transgènes, choix des comparateurs). Il est souligné que ce dossier est le premier, parmi ceux que l'on examine, à utiliser les techniques de séquençage à haut débit de nouvelle génération à la place des techniques de Southern. Les implications de l'utilisation de ces différentes techniques seront rediscutées à la prochaine séance ;

- 2- **l'analyse des protéines Cry** (origine, structure, mode d'action, identification des cibles et toxicité éventuelle). Deux questions sont soulevées : l'objectif recherché avec une telle construction chimérique de protéines Cry vis-à-vis des organismes cibles, et le spectre d'activité sur les organismes non cibles, qui ne semble pas être traité dans le dossier ;
- 3- **l'analyse des plans de surveillance post-commercialisation** (plans de surveillance environnementale générale et spécifique) et les implications en termes de coexistence, avec une discussion sur les possibilités de pollinisation croisée et d'établissement de graines, ce dernier point devant être revu en particulier dans le contexte des DROM-COM.

Un point supplémentaire est soulevé concernant une évaluation éventuelle des bénéfiques. Ce point ne devrait pas être considéré dans le cadre de cette saisine dont l'objectif est une contribution à l'évaluation du dossier par l'EFSA. Il pourrait être reconsidéré dans un avis ultérieur du HCB à destination du Gouvernement, en préparation au vote des Etats membres sur l'autorisation de la mise sur le marché de ce soja.

Il est également demandé de faire un point sur l'organisation physique des filières d'importation de soja en France, pour mieux contextualiser l'évaluation des risques de dissémination.

Le fond de ces analyses sera rediscuté dans le cadre de l'examen formel du dossier le 26 mars 2015.

### 7.3. Autres expertises présentées de manière générique

Sont présentées de manière générique :

- 1- **l'évaluation des risques sanitaires des PGM** (soulignant les points sensibles de l'évaluation au niveau des organismes donneur et receveur, des protéines exprimées, de la plante modifiée et des produits dérivés, la finalité des études de toxicologie et l'évolution des protocoles associés, une présentation des lignes directrices pertinentes de l'OCDE et de l'EFSA, et les points essentiels de l'évaluation de l'allergénicité et de l'alimentarité) ;
- 2- **l'évaluation des risques de transfert de gène** (avec une présentation sur l'impact de la culture des PGM sur la structure taxonomique et fonctionnelle des communautés microbiennes du sol, répondant aux questions de l'occurrence et de la fréquence des transferts de transgènes des PGM aux bactéries environnementales, de l'impact de ces événements de transfert éventuels, et de l'impact de l'expression de ces transgènes) ;
- 3- **l'analyse des aspects statistiques** (avec des exemples de problèmes de statistiques relevés sur des analyses comparatives de précédents dossiers, concernant notamment les formulations des conclusions des tests d'équivalence).

## 8. Date et lieu des prochaines réunions

Les prochaines réunions auront lieu dans les locaux du HCB en salle 6017 :

- séance du sous-comité confiné du CS le 25 mars,
- séance du CS le 26 mars.

## Annexe - Ordre du jour prévisionnel anonymisé

- 9h15 *Café d'accueil dans la salle de réunion*  
*Signature de la fiche de présence du matin*
- 9h45 Ouverture de la séance par le Président du Comité scientifique  
Adoption de l'ordre du jour  
Points divers
- 10h00 **Adoption du procès-verbal de la séance du 6 février**
- 10h15 **Examen du dossier de thérapie génique AMGEN TG184**  
10h15 Présentation générale  
Vérification des conflits d'intérêts potentiels pour l'examen de ce dossier  
10h20 Présentation des rapports d'expertise  
10h45 Discussion générale et formalisation des points clés de l'avis du CS
- 11h00 **Examen du dossier de thérapie génique TRANSGENE TG1050.02**  
11h00 Présentation générale  
Vérification des conflits d'intérêts potentiels pour l'examen de ce dossier  
11h05 Présentation des rapports d'expertise  
11h30 Discussion générale et formalisation des points clés de l'avis du CS
- 11h45 **Examen du dossier de thérapie génique de l'Institut Bergonié TG70**  
11h45 Présentation générale  
Vérification des conflits d'intérêts potentiels pour l'examen de ce dossier  
11h50 Présentation des rapports d'expertise  
12h15 Discussion générale et formalisation des points clés de l'avis du CS
- 12h30 *Pause déjeuner*
- 13h45 *Café dans la salle de réunion*  
*Signature de la fiche de présence de l'après-midi*

- 14h00 **Introduction à l'évaluation des risques associés à la dissémination volontaire de plantes génétiquement modifiées**  
Présentation générale du cadre de l'évaluation
- 14h30 Exemple d'expertises en théorie ou sur la base du dossier **EFSA-NL-GMO-2014-121 de demande d'autorisation de mise sur le marché du soja MON 87751** (examen formel prévu le 26 mars 2015)
- 14h30 Présentation générale du dossier  
Vérification des conflits d'intérêts potentiels pour l'examen de ce dossier
- 14h35 Présentation des expertises
- 14h35 Caractérisation moléculaire et génétique
- 14h55 Evaluation comparative
- Evaluation du choix des comparateurs
  - Conditions agronomiques des essais au champ (....)
  - Design expérimental statistique
  - Caractères agronomiques et phénotypiques  
Composition et effet de la transformation
- 15h15 Evaluation des impacts sanitaires de la consommation
- Toxicité, allergénicité, alimentarité
  - Exposition, caractérisation des risques
- 15h45 Evaluation des impacts environnementaux
- Risques de transfert horizontal de gène
  - Impacts sur les organismes cibles et non cibles
  - Dissémination, persistance, caractère envahissant et conséquences
  - Impacts sur la santé humaine et animale via l'exposition environnementale
- 16h25 Plans de surveillance post-commercialisation
- 16h40 Discussion générale (la formalisation des points clés de l'avis du CS sur le dossier EFSA-NL-GMO-2014-121 aura lieu suite à son examen formel)
- 16h50 Eléments supplémentaires à étudier dans le cas d'une mise en culture
- 17h28 *Date et lieu des prochaines réunions*
- 17h30 *Clôture*