



**PROCES VERBAL DE LA REUNION DU CONSEIL DE BIOSECURITE  
ET DU COMITE SCIENTIFIQUE “VECTEURS VIRAUX  
RECOMBINANTS, VIROSOMES, VACCINS RECOMBINANTS,  
THERAPIE GENIQUE” DU 27 JUIN 2000**

OBJET DE LA RÉUNION

- Evaluation de la réglementation belge en matière de thérapie génique suite au premier décès rapporté de thérapie génique

LIEU DE LA RÉUNION

Salle Paul Nélis, ISP, rue J. Wytsman 14, 1050 Bruxelles

PARTICIPANTS

**1. PRESIDENT DE LA REUNION**

MOENS W., Secrétariat du Conseil

**2. REPRESENTANTS DES MINISTERES FEDERAUX ET REGIONAUX**

*Présents:*

GUYOT F., Ministère de l'Emploi

JIJAKLI H., Ministère de la Recherche scientifique

LAMBEIR A.M., Membre du Conseil de Biosécurité représentant du Gouvernement de la Région flamande

MOUYART M.A., Ministère de la Santé Publique, Inspection Générale de la Pharmacie

NOORTS F., Membre du Conseil de Biosécurité représentant du Gouvernement de la Région flamande  
SAELEMAEKERS G., Membre du Conseil de Biosécurité représentant du Gouvernement de la Région flamande  
SORMANN M., Membre du Conseil de Biosécurité représentant du Gouvernement de la Région flamande

*Excusés:*

BOVY L., Cabinet du Ministre de l'Emploi  
BRASSEUR P., Région wallonne, DGRNE  
MARCOURT J.C., Cabinet du Ministre de l'Emploi

*Ont été également invités:*

Cabinet du Ministre de la Santé publique  
Cabinet du Ministre du Gouvernement de la Région wallonne de l'Environnement  
BEQUET B., Région wallonne, DGRNE  
BOULAND C., Membre effectif du Conseil de Biosécurité représentant du Gouvernement de la Région de Bruxelles-Capitale, IBGE  
DELBEUCQ C., Région wallonne, DGRNE  
DELFOSSE J., Membre suppléant du Conseil de Biosécurité représentant du Gouvernement de la Région de Bruxelles-Capitale, IBGE  
HANNEQUART J.P., Membre effectif du Conseil de Biosécurité représentant du Gouvernement de la Région de Bruxelles-Capitale, IBGE  
LAMOTTE M., Ministère de l'Emploi  
MEURRENS A., Membre suppléant du Conseil de Biosécurité représentant du Gouvernement de la Région de Bruxelles-Capitale, IBGE  
VAN DEN BOSSCHE N., Cabinet du Ministre de l'Economie et de la Recherche scientifique

**3. SECRETARIAT DU CONSEIL DE BIOSECURITE**

*Présents:*

DUMON J.C.  
RENCKENS S.  
SNEYERS M.  
VAN HAVER E.  
VAN VAERENBERGH B.

#### **4. EXPERTS SCIENTIFIQUES DU COMITE SCIENTIFIQUE “VECTEURS VIRAUX RECOMBINANTS, VIROSOMES, VACCINS RECOMBINANTS, THERAPIE GENIQUE”**

*Présents:*

BERNEMAN Z., UZA  
BEYAERT R., UG  
CALBERG-BACQ C., ULg  
CHATELAIN C., UCL  
CROKAERT F., ULB - Institut J. Bordet  
DEBYSER Z., KUL - Rega Instituut  
DUPONT F., ULB  
FLANDROY L., CERIA  
HERMANS P., ULB - Hôpital St-Pierre  
KETTMANN R., FUSAGx  
MARYNEN P., KUL  
PORTETELLE D., FUSAGx  
THIELEMANS K., VUB  
VAN TENDELOO V., UZA

*Excusés:*

BEGUIN Y., ULg  
BONIVER J., ULg  
CASSIMAN J.J., KUL, remplacé par MARYNEN P.  
CHRISTOPHE D., ULB  
CONTRERAS R., UG, remplacé par BEYAERT R.  
FERRANT A., UCL - Cliniques Universitaires St-Luc  
GHANEM E., ULB - Institut J. Bordet  
GUILLAUME T., UCL  
HANSON B.  
HUYLEBROECK D., KUL  
LIESNARD C., ULB  
MERREGAERT J., UIA, remplacé par BERNEMAN Z. et VAN TENDELOO V., UZA  
MEULEMANS G., CERVA  
PASTORET P.P., ULg  
REMAUT E., UG  
ROMBAUT B., VUB  
THIRY E., ULg  
THOMAS I., ISP  
VAN DEN BERG T., CERVA  
VAN LEUVEN F., KUL  
VANDERPLASSCHEN A., ULg  
VRANCKX R., ISP

*Ne souhaitent plus faire partie du Comité scientifique:*

BOON B.

PAUWELS R., UZG

*Ont été également invités:*

BOSSUYT C., Inspection Générale de la Pharmacie

CHUAH M., KUL

DOBBELAER R., ISP

HENDRIKS L., UIA

JADOT M., FUNDP

KERKHOF P., CERVA

LEVIVIER M., ULB

MARTIAT P., ULB - Institut J. Bordet

OCTAVE J.N., UCL

PENSAERT M., UG

ROBBERECHT W., KUL - UZ Gasthuisberg

RUYSSCHAERT J.M., ULB

SYMANN F., UCL

TENENBAUM L., ULB

VAN BROECKHOVEN C., UIA

VAN CAMP B., AZ-VUB

VAN DE VEN W., KUL

VAN DEN BERGHE H., KUL

VAN STEIRTEGHEM A., AZ-VUB

VANDENDRIESSCHE T., KUL

WATTIAUX R., FUNDP

## **5. REPRESENTANT DES COMITES D'ETHIQUE MEDICALE LOCAUX**

*Présent:*

HERCHUELZ A., Hôpital Erasme

*Excusés:*

MALOTEAUX J.M., Cliniques Universitaires St-Luc

*Ont été également invités:*

Présidents des Comités d'éthique de l'

AZ St-Augustinus

AZ-VUB

UZA

UZ Gasthuisberg

UZ Gent

## **6. REPRESENTANTS DU COMITE CONSULTATIF DE BIOETHIQUE DE BELGIQUE**

*Excusés:*

MORBE Eric  
SOMVILLE Michel  
VERMEERSCH E.

## **7. INVESTIGATEURS OU "UTILATEURS" IMPLIQUES DANS LES PROTOCOLES CLINIQUES DE THERAPIE GENIQUE APPROUVES EN BELGIQUE**

*Présents:*

MARCHAND M., accompagnée de VERFAILLE C., Institut Ludwig pour la Recherche sur le Cancer  
VELU T., Hôpital Erasme  
VAN BELLE S., UZ Gent  
VAN OOSTEROM A.T., UZ Gasthuisberg

*Excusés:*

ANNE J., UZ Gasthuisberg  
DE GREVE J., AZ-VUB  
D'HONDT V., Clinique Universitaire St-Luc  
DUMEZ H., UZ Gasthuisberg  
HAUSTERMANS K., UZ Gasthuisberg  
SCHRIJVERS D., UZA  
VAN DEN BOGAERT W., UZ Gasthuisberg  
VAN LAER C., UZA

*Ont été également invités:*

BROTCHI J., Hôpital Erasme  
DELAERE P., UZ Gasthuisberg  
DIRIX L., AZ St-Augustinus  
LAMBIN P., UZ Gasthuisberg  
VAN DE KELFT E., UZA

## **DOCUMENTS DISTRIBUES EN SEANCE**

- i. Agenda provisoire
- ii. Commentaires du Docteur Bernard Hanson au sujet du rapport (lettre du 25/6/2000)
- iii. Commentaires du Docteur J. De Grève au sujet du rapport (fax JDG/200082/pc du 26/06/2000)
- iv. Commentaires du Dr D. Schrijvers au sujet du rapport (fax du 26/06/2000)
- v. Article: "Principles of Human Gene Therapy Studies" Théodore Friedmann, Science, 287: 2163-2166

- vi. Proposition modifiée de directive du Parlement européen et du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à l'application de bonnes pratiques cliniques dans la conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain  
Accord politique/position commune  
N° doc.: 8621/00 ECO 142 SAN 45 CODEC 372
- vii. Gewijzigd voorstel voor een richtlijn van het Europees Parlement en de Raad betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de invoering van goede klinische praktijken bij de uitvoering van klinische proeven met geneesmiddelen voor menselijk gebruik  
Politiek akkoord/gemeenschappelijk standpunt  
nr. doc.: 8621/00 ECO 142 SAN 45 CODEC 372

1. AGENDA:

L'agenda suivant a été approuvé:

- 1. Approbation de l'agenda du jour
- 2. Présentation du projet de rapport intitulé "Premier décès rapporté de thérapie génique" et discussion
- 3. Situation réglementaire présente et future et discussion
- 4. Propositions d'actions
- 5. Conclusions

2. PRÉSENTATION DU PROJET DE RAPPORT INTITULE "PREMIER DECES RAPPORTE DE THERAPIE GENIQUE "

Monsieur Jean-Claude Dumon présente les principaux éléments de son rapport intitulé "Premier décès rapporté de thérapie génique".

3. SITUATION REGLEMENTAIRE PRESENTE ET FUTURE

Une copie des transparents présentés par le Dr Myriam Sneyers est jointe en annexe.

4. DISCUSSIONS

Les discussions se sont essentiellement portées sur les points suivants:

4.1. Nécessité ou non d'une remise en cause des protocoles de thérapie génique?

Le cas « Gelsinger », premier cas de décès de thérapie génique, ne remet pas en cause les investigations cliniques de thérapie génique. En effet, ce patient n'est pas

décédé des suites du transfert de gène, mais bien d'une réaction inflammatoire intense induite par la capsid du vecteur adénoviral.

Il est évidemment très difficile d'estimer a posteriori dans quelle mesure ce décès était prévisible ou non, alors que ce cas d'atteinte à la fois hépatique, pulmonaire et inflammatoire de ce type de vecteur est maintenant connu. Par contre, ce que l'on doit mettre en évidence, c'est que le choix du vecteur est un élément essentiel dans l'évaluation du rapport risque/ bénéfice pour le patient. En clair, l'utilisation de vecteurs adénoviraux pour le traitement des maladies monogénétiques semble maintenant faire pencher la balance risque/bénéfice en défaveur du patient (risques engendrés par une réaction inflammatoire pour une expression très transitoire du transgène), ce qui n'est pas le cas de l'utilisation de ce type de vecteurs pour le traitement des pathologies cancéreuses.

#### 4.2. Réglementation actuelle des essais cliniques de thérapie génique et protection du patient?

Le cas « Gelsinger » ne révèle pas de lacunes majeures au niveau de la réglementation des essais cliniques de thérapie génique aux Etats-Unis mais semble par contre engager la responsabilité des investigateurs (cfr les 18 violations de protocole enregistrées dans la conduite de cet essai clinique).

En Belgique, la protection des patients enrôlés dans un essai clinique est assurée à différents niveaux. (i) Le rôle du comité d'éthique local dans la protection du patient est essentiel et effectif, par la révision des protocoles, la vérification des documents établis pour les « informed consents » et le suivi de leur octroi et la compilation des « serious adverse events ». Tous les amendements significatifs au protocole doivent également être soumis au comité d'éthique. (ii) Dans le cas des études cliniques sponsorisées par des firmes, ce qui représente la grosse majorité des essais cliniques, la firme contrôle régulièrement l'enrôlement, le monitoring et le suivi des patients via la mise en oeuvre d'audits; de plus, le rapport de « serious adverse events » a une conséquence directe sur la

continuité ou l'arrêt prématuré d'un essai clinique. (iii) Enfin, certaines associations de recherche se sont organisées par exemple au niveau européen afin d'optimiser au maximum la recherche clinique; celles-ci ont entre autres développé l'organisation d'audits internes, nouvelle garantie pour le patient (cfr fonctionnement de l'EORTC dans la recherche de thérapies anti-cancéreuses).

Selon les intervenants, en matière de recherche clinique et en particulier de recherche clinique de thérapie génique, il n'y a pas lieu de modifier la réglementation actuelle dans le but de conforter la sécurité du patient mais bien d'assurer le respect des règles existantes. Plusieurs pistes ont été évoquées. (i) Des critères de formation et d'expérience (notamment en matière de GCP) auxquels doivent répondre les différents membres d'une équipe de recherche clinique pourraient être définis; un système d'accréditation de tels équipes pourrait être envisagé. (ii) Une autre garantie de sécurité pour le patient est d'assurer que le clinicien dispose de toute l'information requise sur le produit à administrer qui fait l'objet de la recherche clinique. En effet, dans le cas d'essais cliniques sponsorisés par des firmes pharmaceutiques, il n'est pas rare que certaines informations, sous le couvert de la confidentialité, ne soient pas rendues disponibles pour le clinicien. Cet état de fait imposé par les firmes devrait être renversé: les cliniciens doivent pouvoir exiger l'information qui leur est nécessaire afin de réaliser l'essai clinique dans les meilleures conditions pour le patient. Rappelons toutefois que le comité d'éthique est actuellement libre de demander tous les compléments d'information qu'il juge utiles (le projet de directive GCP mentionné ci-dessous prévoit que cela ne pourra se faire qu'une seule fois).

#### 4.3. Directive GCP et essais cliniques de thérapie génique

Dans le contexte de la future mise en application de la directive "Good Clinical Practice (GCP) " (si celle-ci est adoptée) en Europe et de son implémentation en Belgique, le cas « Gelsinger » est un modèle afin de déterminer le degré de fiabilité de cette directive. Dans ce contexte, il apparaît clairement que des précisions voire des



modifications devraient être apportées au texte proposé actuel, tout d'abord en ce qui concerne la qualité du demandeur de l'essai clinique (i). Selon certains intervenants, le demandeur de l'essai clinique doit être préférentiellement le sponsor. Les sponsors sont en effet mieux outillés (SOPs, "guidelines", procédures d'audit) pour introduire la demande d'essai clinique. Selon d'autres intervenants, le fait que ce soit l'investigateur qui introduise la demande d'essai clinique est par contre une garantie de l'implication de sa responsabilité vis-à-vis de cet essai; cette politique induirait dès lors le rejet systématique d'une demande d'essai clinique directement adressée par le sponsor au comité d'éthique local, comme ceci est actuellement le cas au moins au niveau du comité d'éthique local de l'Hôpital Erasme. Vu selon ces différentes perspectives, il apparaît idéal de pouvoir organiser un système impliquant aussi bien le sponsor que l'investigateur. Il est par ailleurs clair qu'il y aurait lieu de bien distinguer les responsabilités respectives d'une part et les niveaux et types d'autorisation ou de notification d'autre part (autorités dans le cadre des procédures concernant les médicaments et les aspects biosécurité, comité d'éthique): dans le cadre de la directive "essais cliniques", le demandeur est et doit être le promoteur qui endosse la responsabilité du lancement, de la gestion et/ou du financement de l'essai clinique; les investigateurs sont responsables de la conduite de l'essai clinique (cfr art. 2. 5 et 6); le principe soutenu par les autorités compétentes belges est un lien entre investigateur et comité d'éthique et en aucun cas entre le sponsor et le comité d'éthique.

(ii) la responsabilité en cas d'accident lors d'un essai clinique est difficile à déterminer et se doit d'être clarifiée. A l'heure actuelle, l'application de cette notion varie d'une institution à l'autre avec comme implication des divergences en termes d'assurance (assurance prise par l'hôpital, assurance du sponsor et/ou clauses particulières). Les responsabilités respectives du sponsor et de l'investigateur devraient être mieux délimitées.

(iii) Afin de gérer de manière plus efficace les caractéristiques particulières de la réglementation des essais cliniques de thérapie génique, il a été suggéré de mettre sur pied une coordination entre le Conseil de Biosécurité et les comités d'éthique locaux. Le

projet de directive "essais cliniques" prévoit dans le cas de la thérapie génique, un régime d'autorisations écrites, accordées sans préjudice des dispositions des directives 90/219/CEE et 90/220/CEE; en attendant, le contenu de la circulaire 391 éditée par l'Inspection Générale de la Pharmacie doit également être pris en compte; cette circulaire prévoit une notification, le dépôt d'un dossier de déclaration et la nécessité de disposer d'une autorisation délivrée sur base de l'AR DU 06/06/60 pour toutes les opérations pharmaceutiques allant de la fabrication, la détention, la distribution, l'importation et l'exportation, ce qui implique le respect des GMP et des GDP.

(iv) Enfin, le cas « Gelsinger » met en exergue la nécessité de mettre rapidement sur pied un système d'inspection des essais cliniques. Il apparaît clairement que pour maximaliser la protection du patient, cet inspectorat doit être indépendant des sponsors et de l'institution où se déroule l'essai clinique. Afin de pouvoir assurer la mise sur pied d'un système crédible d'inspection en Belgique, les différentes agences/associations mondiales, européennes, etc. qui effectuent actuellement ce type d'inspection devraient être consultées. Ce système d'inspection n'est pas décrit en détail mais est cependant prévu par la directive "essais cliniques" (art. 2, 13 et art. 13) et relève de la compétence des diverses autorités nationales; ces inspections devront être coordonnées par l'EMEA notamment lorsqu'il s'agira de médicaments de thérapie génique.

#### 4.4. Directives de biosécurité et essais cliniques de thérapie génique

Dans le cadre du développement des études multicentriques au niveau européen, il apparaît clairement une volonté tant au niveau des sponsors que des investigateurs et de certains « regulatory bodies » d'harmoniser la réglementation des essais cliniques de thérapie génique.

Si l'on regarde la situation belge actuelle de plus près, les essais cliniques de thérapie génique tombent sous l'application des textes réglementaires implémentant les directives de biosécurité 90/219/CEE et 90/220/CEE. Les arrêtés régionaux d'implémentation de la directive 90/219/CEE sont d'application dans tous les cas; l'arrêté

royal d'implémentation de la directive 90/220/CEE doit quant à lui être appliqué lors de la mise en oeuvre d'essais cliniques impliquant de la médecine ambulatoire avec un risque d'excrétion d'OGM dans l'environnement. La directive 90/220/CEE peut également être appliquée lors d'essais cliniques multicentriques. L'application potentielle des deux directives d'une part et les divergences d'implémentation de la directive 90/219/CEE entre les trois régions (divergences essentiellement administratives) soulèvent la nécessité de développer des "guidelines" et des dispositions spécifique pour l'application de ces textes réglementaires dans le cas particulier des essais cliniques de thérapie génique. Ces lignes directrices et ces dispositions devraient permettre d'optimiser les procédures d'autorisation et de suivi des essais cliniques de thérapie génique, indépendamment ou non de la perspective d'une future harmonisation européenne (cfr également point 4.3 iii).

#### 4.5. Transparence et essai clinique de thérapie génique

La remise en question des essais cliniques de thérapie génique qui est apparue au Etats-Unis relève à la fois d'un manque d'informations fiables et de la méfiance du public face à ce manque de transparence des autorités américaines. Pour éviter ce genre de dérive en Belgique dont on connaît les effets désastreux surtout dans le domaine de la recherche clinique, il semble important et urgent de véhiculer une information claire et fiable en ce qui concerne les essais cliniques de thérapie génique. Le Service de Biosécurité et Biotechnologie a déjà créé une base de données en matière d'essais cliniques de thérapie génique réalisés en Belgique; cette base de données pourrait être rendue accessible via internet, mais le contenu des informations à diffuser doit encore être confirmé.

L'Inspection Générale de la Pharmacie ajoute le commentaire suivant: la plus grande prudence est en effet requise en la matière (cfr considérants 7 et 13 ainsi que l'art. 9.3 de la directive "essais cliniques"). Il y a en effet lieu de tenir compte des exigences de confidentialité prévues par la législation ainsi que des exigences relatives à la publicité pour les médicaments (interdite pour des médicaments non enregistrés). La directive

prévoit la mise en place d'une base de données européenne dont le contenu et les accès seront définis.

## 5. CONCLUSIONS ET DISPOSITIONS

1. Le rapport intitulé "Premier décès rapporté de thérapie génique" présenté lors de ce Conseil de Biosécurité a été adopté moyennant les modifications suivantes:  
séparation claire entre les informations publiées dans des journaux scientifiques ou sur des sites internet officiels (par ex. NIH) des informations diffusées dans les "news" d'internet ou par la presse.
2. D'un point de vue scientifique, il semble très important de promouvoir la diversité des vecteurs de thérapie génique développés et de choisir la nature du vecteur en tenant compte du rapport risque/bénéfice pour le patient.
3. Dans le cadre des discussions se rapportant à la protection du patient et à l'application future d'une directive GCP, il est important de promouvoir le professionnalisme des équipes d'investigations cliniques, d'assurer que les investigateurs disposent de la part des firmes pharmaceutiques de toutes les informations indispensables au bon déroulement des recherches cliniques, d'étudier la possibilité d'organiser un système de demande de réalisation d'essai clinique impliquant aussi bien le sponsor que l'investigateur, de définir clairement la part de responsabilité du sponsor, de l'investigateur et de l'institution en matière d'essai clinique et enfin de développer dès à présent un système d'inspection indépendant.
4. Etant donné le statut spécial des essais cliniques de thérapie génique, il semble important lors de l'implémentation de la nouvelle directive 98/81/CE de donner un statut propre à ces essais cliniques et d'exploiter l'accord de coopération en matière de biosécurité afin de développer une harmonisation interrégionale pour

l'autorisation des essais cliniques de thérapie génique en Belgique. Il y a en effet lieu de combiner les exigences relatives à la législation sur l'utilisation et la dissémination d'OGM pour laquelle des compétences régionales ont été définies et les exigences fédérales et européennes en matière de médicaments, la thérapie génique relevant en effet de la législation sur les médicaments.