

Promoteur
Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Département de la recherche Clinique et du développement
Hôpital Saint Louis
1, Avenue Claude Vellefaux
75010 – Paris

ETUDE AGENT-HF

**Etude du transfert de gène Serca2a via un vecteur de type AAV 1
(adéno-associated viral 1) pour le traitement de l'insuffisance
cardiaque sévère: une étude pilote**

Etude AGENT-HF

(AAV1-CMV-Serca2a GENe Therapy trial in Heart Failure)

PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE P

**Formulaire de synthèse de la notification concernant la
dissémination volontaire d'un OGM ou d'une combinaison
d'OGM à d'autres fins que leur mise sur le marché**

Partie I : Formulaire de synthèse de la notification concernant la dissémination d'organismes génétiquement modifiés autres que des plantes supérieures conformément à l'article 11 de la directive 2001/18/CE

A. Informations d'ordre général

1. Caractéristiques de la notification

a) Etat membre visé par la notification : France
b) Numéro de notification : B/FR/13/GT01
c) Date de l'accusé de réception de la notification : 05/04/2013
d) Titre du projet : Etude du transfert de gène Serca2a via un vecteur de type AAV 1 (adéno-associated viral 1) pour le traitement de l'insuffisance cardiaque sévère: une étude pilote
e) Période de dissémination proposée : 2013 à 2016

2. Notifiant

Nom de l'institut ou de la société : Assistance Publique Hôpitaux de Paris
--

3. Caractérisation de l'OGM

a) Indiquez si l'OGM est :	
Un viroïde	<input type="checkbox"/>
Un virus à ARN	<input type="checkbox"/>
Un virus à ADN	<input checked="" type="checkbox"/>
Une bactérie	<input type="checkbox"/>
Un champignon	<input type="checkbox"/>
Un animal	<input type="checkbox"/>
- un mammifère	<input type="checkbox"/>
- un insecte	<input type="checkbox"/>
- un poisson	<input type="checkbox"/>
- un autre animal	<input type="checkbox"/> (précisez embranchement, classe)
Autres (précisez règne, embranchement et classe) :	
b) Identité de l'OGM (genre et espèce) : Il s'agit du vecteur Adeno-Associated Virus type 1 / Serca2a. Ce vecteur est dérivé du dependovirus de type AAV1/2 et a été modifié pour ne plus exprimer de gènes viraux mais le gène humain SERCA2a (une pompe calcique exprimé celleules musculaires	

cardiaques normales mais disparaissant dans le cœur pathologique).

c) Stabilité génétique - conformément à l'annexe III A, chapitre II, paragraphe A, point 10.

La stabilité du vecteur a été testée et certifiée sur une durée de 36 mois.

4. La même dissémination de l'OGM est-elle prévue ailleurs dans la communauté (conformément aux dispositions de l'article 6, paragraphe 1), par le même notifiant ?

Oui

Non

Dans l'affirmative, indiquez le(s) code(s) du(des) pays :

5. Le même OGM a-t-il fait l'objet d'une notification de la part du même notifiant en vue de sa dissémination ailleurs dans la communauté ?

Oui

Non

Dans l'affirmative :

- Etat membre visé par la notification :

- numéro de la notification :

6. Le même OGM a-t-il fait l'objet d'une notification de la part du même notifiant ou d'un autre notifiant en vue de sa dissémination ou de sa mise sur le marché en dehors de la communauté ?

Oui

Non

Dans l'affirmative :

- Etat membre visé par la notification : [Etats-Unis](#)

- numéro de la notification :

7. Conclusions concernant les incidences potentielles sur l'environnement de la dissémination des OGM

Classement classe 2, groupe II, et confinement L1 TL1

B. Informations concernant les organismes récepteurs ou les organismes parentaux dont l'OGM est issu

1. Caractérisation de l'organisme parental ou de l'organisme récepteur

a) Nature de l'organisme récepteur ou parental :	
Un viroïde	<input type="checkbox"/>
Un virus à ARN	<input type="checkbox"/>
Un virus à ADN	<input checked="" type="checkbox"/>
Une bactérie	<input type="checkbox"/>
Un champignon	<input type="checkbox"/>
Un animal	<input type="checkbox"/>
- mammifère	<input type="checkbox"/>
- insecte	<input type="checkbox"/>
- poisson	<input type="checkbox"/>
- autre animal	<input type="checkbox"/> (précisez embranchement, classe)
Autres (précisez) :	

2. Nom

i) Ordre et/ou taxon de rang supérieur (pour les animaux) :
Groupe 2, virus à simple brin d'ADN
ii) Genre :
Parvoviridae
iii) Sous-espèce :
Dependovirus (ou groupe des Adeno-Associated Virus)
v) Souche :
Adeno-Associated Virus type 1
vi) Pathovar (biotype, écotype, race, etc. :
NA
vii) Nom usuel :
AAV1

3. Distribution géographique de l'organisme

a) Indigène du pays d'où émane la notification, ou installé dans ce pays :		
Oui	<input checked="" type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/> Non connu <input type="checkbox"/>
b) Indigène d'autres pays de la Communauté européenne, ou installé dans ces pays :		
i) Oui <input checked="" type="checkbox"/>		
Dans l'affirmative, indiquez dans quel type d'écosystème on le trouve :		
- atlantique	<input type="checkbox"/>	
- méditerranéen	<input type="checkbox"/>	
- boréal	<input type="checkbox"/>	
- alpin	<input type="checkbox"/>	
- continental	<input type="checkbox"/>	
- macaronésien	<input type="checkbox"/>	
ii) Non <input type="checkbox"/>		
iii) Non connu <input type="checkbox"/>		
c) L'organisme est-il fréquemment utilisé dans le pays d'où émane la notification :		
Oui	<input checked="" type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
d) L'organisme est-il fréquemment conservé dans le pays d'où émane la notification :		
Oui	<input checked="" type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>

4. Habitat naturel de l'organisme

a) Si l'organisme est un micro-organisme :	
Eau	<input type="checkbox"/>
Sol, état libre	<input type="checkbox"/>
Sol, en symbiose avec le système racinaire d'un végétal	<input type="checkbox"/>
En symbiose avec les feuilles ou le système pédonculaire d'un végétal	<input type="checkbox"/>
Autres, précisez :	<input type="checkbox"/>
b) Si l'organisme est un animal : habitat naturel ou agroécosystème habituel :	

5. a) Techniques de détection

qPCR

5. b) **Techniques d'identification**

--

6. L'organisme récepteur fait-il l'objet d'une classification au titre de la réglementation communautaire en vigueur concernant la protection de la santé humaine et/ou de l'environnement ?

Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>
Dans l'alternative, précisez :	

7. L'organisme récepteur (y compris ses produits extracellulaires) vivant ou mort est-il particulièrement pathogène ou nuisible d'une quelconque autre façon ?

Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	Non connu <input type="checkbox"/>
Dans l'affirmative :		
a) pour quels organismes ?		
Les humains	<input type="checkbox"/>	
Les animaux	<input type="checkbox"/>	
Les végétaux	<input type="checkbox"/>	
autres	<input type="checkbox"/>	
b) Donnez les informations pertinentes visées à l'annexe III-A, chapitre II, paragraphe A), point 1.1d) de la directive 2001/18/CE.		

8. **Informations concernant la reproduction**

a) Temps de génération dans les écosystèmes naturels :	
b) Temps de génération dans l'écosystème où la dissémination sera effectuée :	
c) Mode de reproduction :	Sexuée <input type="checkbox"/> Asexuée <input type="checkbox"/>
d) Facteurs affectant la reproduction :	

9. Capacité de survie

a) Capacité à former des structures augmentant la survie ou la dormance :

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| i) Endospores | <input type="checkbox"/> |
| ii) Kystes | <input type="checkbox"/> |
| iii) Sclérotos | <input type="checkbox"/> |
| iv) Spores asexuées (champignons) | <input type="checkbox"/> |
| v) Spores sexuées (champignons) | <input type="checkbox"/> |
| vi) OEufs | <input type="checkbox"/> |
| vii) Pupes | <input type="checkbox"/> |
| viii) Larves | <input type="checkbox"/> |
| ix) Autres (précisez) : | <input type="checkbox"/> |

b) Facteurs pertinents affectant la capacité de survie :

10. a) Voies de dissémination

10. b) Facteurs affectant la dissémination

11. Précédentes modifications génétiques de l'organisme récepteur ou parental dont la dissémination a déjà été notifiée dans le pays d'où émane la notification (indiquez les numéros des notifications)

C. Informations concernant la modification génétique

1. Type de modification génétique

i) Insertion de matériel génétique	<input checked="" type="checkbox"/>
ii) Suppression de matériel génétique	<input checked="" type="checkbox"/>
iii) Substitution de base	<input type="checkbox"/>
iv) Fusion cellulaire	<input type="checkbox"/>
v) Autres (précisez) :	<input type="checkbox"/>

2. Résultat excompté de la modification génétique

Les gènes viraux permettant la réplication du vecteur ou l'intégration du génome viral ont été supprimé. La modification génétique consiste en l'insertion du gène humain SERCA2a

3.a) Un vecteur a-t-il été utilisé pour induire la modification ?

Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>
Dans la négative, passez directement aux questions 5.	

3.b) Dans l'affirmative, ce vecteur est-il présent en totalité ou en partie dans l'organisme modifié ?

Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Dans la négative, passez directement aux questions 5	

4. Si vous avez répondu par l'affirmative à la question 3.b donnez les informations suivantes

a) Type de vecteur :	
Plasmide	<input type="checkbox"/>
Bactériophage	<input type="checkbox"/>
Virus	<input type="checkbox"/>
Cosmide	<input type="checkbox"/>
Phasmide	<input type="checkbox"/>
Transposon	<input type="checkbox"/>
Autres, précisez	<input type="checkbox"/>
b) Identité du vecteur :	
c) Gamme d'hôtes du vecteur :	
d) Présence dans le vecteur de séquences donnant au phénotype repérable ou identifiable :	
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Résistance aux antibiotiques	<input type="checkbox"/>
Autres (précisez) :	<input type="checkbox"/>
Indiquez quel est le gène de résistance aux antibiotiques inséré :	
e) Fragments constituant le vecteur :	
f) Méthode utilisée pour introduire le vecteur dans l'organisme récepteur :	
i) Transformation	<input type="checkbox"/>
ii) Electroporation	<input type="checkbox"/>
iii) Macro-injection	<input type="checkbox"/>
iv) Micro-injection	<input type="checkbox"/>
v) Infection	<input type="checkbox"/>
vi) Autres, précisez :	<input type="checkbox"/>

5. Si vous avez répondu par la négative aux questions C.3.a et b, quelle a été la méthode utilisée pour la modification ?

i) Transformation	<input type="checkbox"/>
ii) Micro-injection	<input type="checkbox"/>
iii) Micro-encapsulation	<input type="checkbox"/>
iv) Macro-injection	<input type="checkbox"/>
v) Autres, précisez	<input type="checkbox"/>

6. Informations sur l'insert :

a) Composition de l'insert :

Le génome viral AAV1/SERCA2a fait 4487 paires de base ce qui est proche de la taille naturelle du génome AAV1. Cependant, moins de 300 paires de base du génome viral naturel ont été conservé dans la construction finale. Les gènes qui codent pour les protéines du virus ont été retirés et remplacés par les séquences à véhiculer. Seules les séquences virales nécessaires en *cis* à la production et la maturation des transcrits du génome viral recombinant ont été conservées. Elles représentent environ 6% de la séquence finale. L'ADN viral natif a été modifié par restriction enzymatique et ligation pour insertion des séquences d'intérêt.

b) Origine de chaque partie constitutive de l'insert :

- 1) nt 1-145 : séquence flanquante 3' de séquences répétées inversées AAV2
- 2) nt 146-754 : séquence promoteur CMV
- 3) nt 755-1073 : intron hybride provenant du plasmide pCI (Promega, GenBank Accession Number U47119)
- 4) nt 1074-4091 : séquence du gène humain SERCA2a (séquence codante identique à GenBank Accession Number NM-001681),
- 5) nt 4091-4342 : séquence polyA (BGHpA [GenBank Accession Number M57764]).
- 6) nt 4342-4487: séquence flanquante 5' de séquences répétées inversées AAV2

c) Fonction recherchée de chaque partie constitutive de l'insert dans l'OGM :

- Séquences ITR : permet le maintien d'une conformation permettant ensuite la synthèse du brin d'ADN complémentaire,
- Séquence promoteur CMV : permet l'Expression du gène d'intérêt
- Gène Serca2a : pompe calcique cardiaque permet la régulation des flux calciques intracellulaires
- Séquence Intro hybride et poly A, permet la régulation génétique.

d) Emplacement de l'insert dans l'organisme hôte :

- Sur un plasmide libre
- Intégré dans le chromosome
- Autres, précisez

e) L'insert contient-il des parties dont le produit ou la fonction n'est pas connu ?

Oui Non

Dans l'alternative, précisez :

D. Informations concernant le ou les organismes dont provient l'insert (organismes donneurs)

1. Indiquez s'il s'agit :

D'un viroïde	<input type="checkbox"/>
D'un virus à ARN	<input type="checkbox"/>
D'un virus à ADN pour le promoteur cytomégalo virus et séquence ITR d'AAV2	<input checked="" type="checkbox"/>
D'une bactérie	<input type="checkbox"/>
D'un champignon	<input type="checkbox"/>
D'un végétal	<input type="checkbox"/>
D'un animal	<input type="checkbox"/>
- d'un mammifère bœuf pour le Poly A	<input checked="" type="checkbox"/>
- d'un insecte	<input type="checkbox"/>
- d'un poisson	<input type="checkbox"/>
- d'un autre animal homme pour le gène <i>Serca2a</i> et l'intron hybride	<input checked="" type="checkbox"/> (précisez embranchement, classe) :
Autres, précisez	

2. Nom complet

i) Ordre et/ou taxon de rang supérieur (pour les animaux) :
ii) Nom de la famille (pour les végétaux) :
iii) Genre : <ul style="list-style-type: none">▪ Pour ITR, AAV type 2▪ Pour <i>Serca2a</i>, homo sapiens
iv) Espèce :
v) Sous-espèce :

vi) Souche :
vii) Cultivar/lignée :
viii) Pathovar :
ix) Nom usuel :

3. L'organisme (y compris ses produits extracellulaires) vivant ou mort est-il particulièrement pathogène ou nuisible d'une quelconque autre façon ?

Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	Non connu <input type="checkbox"/>
Dans l'affirmative, précisez :		
a) Pour quels organismes ?		
Les humains	<input type="checkbox"/>	
Les animaux	<input type="checkbox"/>	
Les végétaux	<input type="checkbox"/>	
autres	<input type="checkbox"/>	
b) Les séquences insérées jouent-elles un quelconque rôle dans les propriétés pathogènes ou nuisibles de l'organisme ?		
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Non connu <input checked="" type="checkbox"/>
Dans l'affirmative, donnez les informations pertinentes visées à l'annexe III A, chapitre 2, paragraphe A, point 11 d :		

4. L'organisme donneur fait-il l'objet d'une classification au titre de la réglementation communautaire en vigueur concernant la protection de la santé humaine et de l'environnement, telle que la directive 90/679/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail ?

Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>
Dans l'affirmative, précisez	

5. Y a-t-il échange naturel de matériel génétique entre l'organisme donneur et l'organisme récepteur ?

Oui <input type="checkbox"/>	Non <input checked="" type="checkbox"/>	Non connu <input type="checkbox"/>
------------------------------	---	------------------------------------

E. Informations concernant l'organisme génétiquement modifié

1. Quelles sont les caractéristiques génétiques et phénotypiques de l'organisme récepteur ou parental qui ont été touchées par la modification génétique ?

a) L'OGM diffère-t-il de l'organisme récepteur du point de vue de la capacité de survie ?					
Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input checked="" type="checkbox"/>	Non connu	<input type="checkbox"/>
Précisez :					
b) L'OGM diffère-t-il d'une quelconque façon du récepteur du point de vue du mode et/ou du taux de reproduction ?					
Oui	<input checked="" type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	Non connu	<input type="checkbox"/>
Précisez : pertes des capacités de réplication					
c) L'OGM diffère-t-il d'une quelconque façon du récepteur du point de vue de la dissémination ?					
Oui	<input checked="" type="checkbox"/>	Non	<input type="checkbox"/>	Non connu	<input type="checkbox"/>
Précisez : oui, incapacité de réplication et pas de capacité d'intégration					
d) L'OGM diffère-t-il d'une quelconque façon du récepteur du point de vue du pouvoir pathogène ?					
Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input checked="" type="checkbox"/>	Non connu	<input type="checkbox"/>
Précisez :					

2. Stabilité génétique de l'organisme génétiquement modifié

Stabilité assurée sur une durée de 36 mois

3. L'OGM (y compris ses produits extracellulaires) vivant ou mort est-il particulièrement pathogène ou nuisible d'une quelconque autre façon ?

Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input checked="" type="checkbox"/>	Non connu	<input type="checkbox"/>
Dans l'affirmative,					
a) Pour quels organismes ?					
Les humains					<input type="checkbox"/>
Les animaux					<input type="checkbox"/>
Les végétaux					<input type="checkbox"/>
autres					<input type="checkbox"/>
b) Donnez les informations pertinentes visées à l'annexe III A, chapitre II, paragraphe A, point 11 d et paragraphe C, point 2. i.					

4. Description des méthodes de détection et d'identification

a) Techniques utilisées pour détecter l'OGM dans l'environnement :
<ul style="list-style-type: none">PCR en temps réel du gène SERCA2a
b) Techniques utilisées pour identifier l'OGM :
<ul style="list-style-type: none">PCR en temps réel du gène SERCA2a

F. Informations concernant la dissémination

1. But de la dissémination (et avantages importants à attendre sur le plan de l'environnement)

Il s'agit d'un essai clinique dans lesquels un organisme génétiquement modifié (i.e., un vecteur viral recombinant de type AAV1, non pathogène et non répliatif, ne codant pour aucun gène viral mais modifié pour exprimer une protéine -nommée SERCA2a- qui contrôle les flux du calcium dans les cellules musculaires cardiaques et qui disparaît dans le cœur malade) sera administré par voie intra-coronaire pour le traitement des patients insuffisants cardiaques sévères.

2. Le site de la dissémination diffère-t-il de l'habitat naturel de l'organisme récepteur ou de l'organisme parental, ou de l'écosystème dans lequel il est normalement utilisé, conservé ou observé ?

Oui	<input type="checkbox"/>	Non	<input checked="" type="checkbox"/>
Dans l'affirmative, précisez			

3. Information concernant le lieu de la dissémination et la zone environnante

a) Situation géographique (région administrative et éventuellement coordonnées) : <ul style="list-style-type: none">▪ Service de Cardiologie et service de Biothérapies, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière – APHP, 75 Paris, France
b) Etendue du site (m2) : <ul style="list-style-type: none">i) Site effectif de dissémination (m2) : environ 15 m² pour les chambres d'hospitalisation, environ 30 m² pour la salle de cathétérisme et environ 30 m² pour le laboratoire de productionii) Zone touchée par la dissémination (m2) : sans objet. La production est effectuée en système clos et le produit est ensuite administré par voie intracoronaire au patient.
c) Proximité de biotopes ou de zones protégées internationalement reconnus (notamment les réservoirs d'eau potable) susceptibles d'être touchés : sans objet point ii) ci-dessus.
d) Flore et faune, y compris les cultures, le bétail et les espèces migratrices susceptibles d'interagir avec l'OGM : sans objet voir point ii) ci-dessus.

4. Méthode de dissémination et ampleur de l'opération

a) Quantités d'OGM à disséminer : 1x10e ¹³ DRP.
b) Durée de l'opération : 1 jour par patients, infusion lente en 30 minutes intracoronaire
c) Méthodes et procédures permettant d'éviter et/ou de réduire au minimum la propagation des OGM au-delà du site de dissémination : production en système clos dans un laboratoire confiné selon les bonnes pratiques de fabrication et administration par voie intracoronaire en salle de cathétérisme cardiaque puis hospitalisation en chambre isolée pour 24h.

5. Brève description de conditions ambiantes moyennes (temps, température, etc.)

<ul style="list-style-type: none">▪ Laboratoire de production : 18 à 24°C, hygrométrie de 45 à 65 %,▪ Salle de cathétérisme : climatisée à 18°C▪ Chambre : 20 à 25°C
--

6. Informations utiles concernant, le cas échéant, de précédentes disséminations du même OGM, en particulier du point de vue des incidences potentielles sur la santé humaine

Lors de l'essai CUPID conclu en 2011, aucune incidence n'a été noté concernant la santé humaine.

G. Interactions de l'OGM avec l'environnement et incidences potentielles sur l'environnement, en cas de différences notables avec l'organisme récepteur ou l'organisme parental

Sans objet. Les vecteurs ont été produits en laboratoire certifié puis sont stockés sous forme concentrée. Ils sont reconstitués en système clos dans un laboratoire confiné selon les bonnes pratique de fabrication. Ils sont administrés à un patient par voie intracoronaire. De plus le vecteur est un vecteur défectif qui n'est pas capable de se répliquer.

1. Nom des organismes cibles (le cas échéant)

i) Ordre et/ou taxon de rang supérieur (pour les animaux) :
ii) Nom de la famille (pour les végétaux) :
iii) Genre :
iv) Espèce :
v) Sous-espèce :
vi) Souche :
vii) Cultivar/lignée :
viii) Pathovar :
ix) Nom usuel :

2. Mécanisme et résultats prévus de l'interaction entre les OGM disséminés et l'organisme cible (le cas échéant)

--

3. Autres interactions potentiellement importantes avec d'autres organismes présents dans l'environnement

--

4. Une sélection postérieure à la dissémination (telle qu'une compétitivité accrue ou une plus grande aptitude à la prolifération) est-elle probable pour l'OGM ?

Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Non connu <input type="checkbox"/>
Précisez		

5. Types d'écosystèmes dans lesquels l'OGM pourrait se propager à partir du site de dissémination et dans lesquels il pourrait s'installer

--

6. Nom complet des organismes non-cibles susceptibles d'être accidentellement touchés par la dissémination de l'OGM (compte tenu de la nature de l'environnement récepteur)

i) Ordre et/ou taxon de rang supérieur (pour les animaux) :
ii) Nom de la famille (pour les végétaux) :
iii) Genre :
iv) Espèce :

v) Sous-espèce :

vi) Souche :

vii) Cultivar/lignée :

viii) Pathovar :

ix) Nom usuel :

7. Probabilité de transfert génétique in vivo

a) De l'OGM à d'autres organismes se trouvant dans l'écosystème touché par la dissémination :

b) D'autres organismes à l'OGM :

c) Conséquences probables d'un transfert de gènes :

8. Indication des principaux résultats (le cas échéant) des études du comportement, des caractéristiques et de l'incidence écologique de l'OGM, menées sur des environnements naturels simulés (par exemple microcosmes, etc.)

9. Interactions potentiellement importantes sur le plan de l'environnement avec les phénomènes biogéochimiques (en cas de différences par rapport à l'organisme récepteur ou l'organisme parental)

H. Informations concernant la surveillance

1. Méthodes de surveillance des OGM

PCR en temps réel du gène Serca2a.

2. Méthodes de surveillance des effets des OGM sur l'écosystème

Sans objet voir chapitre G.

3. Méthodes de détection des transferts du matériel génétique inséré, de l'OGM à d'autres organismes

Sans objet voir chapitre G.

4. Etendue du site de surveillance (en mètres carrés)

Sans objet voir chapitre G.

5. Durée de la surveillance

Dans le cadre de l'essai clinique le suivi clinique et biologique par patient est de 12 mois et l'ensemble de l'essai est prévu sur 3 ans.

6. Fréquence de la surveillance

Selon le protocole de l'essai clinique par patient à J0, J1, M1, M3, M6, M9 et M12.

I. Informations concernant le traitement du site et des déchets après dissémination

1. Traitement du site après la dissémination

Bionettoyage du laboratoire de production, de la salle de cathétérisme et des chambres de patient selon les recommandations hospitalières.

2. Traitement des OGM après la dissémination

Destruction des résidus de production et des liquides biologiques du patient (urines...) par la chaleur humide à 134°C pendant 18 minutes.

3. a) Type et volume des déchets produits

- Reconstitution : poches et flacon (AAV1/SERCA2a est fourni sous forme concentré dans un petit flacon de 10 ml), petit consommable, seringue environ 2 l par production,
- Patient : liquides biologiques de type urine sur 24h, volume variable.

3. b) Traitement des déchets

Voir point 2.

J. Informations concernant les plans d'intervention en cas d'urgence

1. Méthodes et procédures prévues pour enrayer la dispersion des OGM en cas de propagation inattendue

Décontamination avec un équivalent à l'eau de javel.

2. Méthodes prévues pour éliminer le ou les OGM des régions touchées

Sans objet voir chapitre G.

3. Méthodes envisagées pour l'élimination ou l'assainissement des végétaux, des animaux des sols, etc. pouvant être exposés durant ou après la propagation

Sans objet voir chapitre G.

4. Plans de protection de la santé humaine et de l'environnement en cas d'apparition d'effets indésirables

Sans objet voir chapitre G.