

Résumé de l'évaluation des risques

pour

la DSN 18831 : DTX301

**(pour utilisation comme vecteur de thérapie génique expérimentale
dans le traitement du déficit en ornithine transcarbamylase chez
l'humain)**

Introduction

Aux termes de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE), les substances biotechnologiques animées (c.-à-d. les « organismes vivants ») qui ne figurent pas sur la Liste intérieure des substances (LIS) sont considérées comme étant « nouvelles » au Canada. L'information et les données prescrites par le *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (organismes)* [RRSN(O)] doivent être soumises avant que de nouveaux organismes vivants soient fabriqués ou importés, et Environnement et Changement climatique Canada (ECCC) et Santé Canada (SC) doivent évaluer les risques qu'ils présentent pour la santé humaine et pour l'environnement.

DTX301 est un virus qui a été proposé pour importation et pour utilisation dans des essais cliniques de thérapie génique expérimentale chez l'humain et qui a été évalué en fonction des exigences liées à l'annexe 1 du RRSN(O), laquelle s'applique à la fabrication ou à l'importation de nouveaux microorganismes aux fins d'introduction n'importe où au Canada (et est l'annexe appropriée pour les essais cliniques chez l'humain). Les organismes vivants déclarés en vertu de cette annexe peuvent être ajoutés à la LIS.

Décision réglementaire

Basée sur l'évaluation décrite ci-après, l'importation de DTX301 n'est pas considérée comme un danger pour la santé humaine ou pour l'environnement si le virus est utilisé de la façon prévue, soit comme vecteur de thérapie génique expérimentale dans le traitement du déficit en ornithine transcarbamylase (OTC); le déficit en OTC est une maladie héréditaire caractérisée par l'accumulation d'ammoniaque dans le sang (NIH,

2018). Puisque DTX301 ne pénètre pas dans l'environnement en une quantité ou dans des conditions qui constituent un danger pour l'environnement ou pour l'humain, aucune autre mesure n'est recommandée par suite de l'évaluation. Depuis le 16 décembre 2016, l'importation de DTX301 est possible au Canada. La souche peut être ajoutée à la LIS.

Contexte

DTX301 est un virus modifié génétiquement (virus adéno-associé humain, ou AAV). Comme les modifications rendent le microorganisme incapable de se répliquer, il ne peut causer la maladie. Les modifications lui permettent également de transférer un gène OTC synthétique dans les cellules hépatiques humaines. Le traitement par DTX301 devrait stimuler l'activité de l'OTC, qui est déficiente chez les sujets de l'étude. L'OTC favorise l'élimination de l'ammoniaque du sang.

Considérations relatives au danger

En ce qui a trait à l'environnement

Le potentiel de danger de DTX301 pour l'environnement est considéré comme étant faible pour les raisons suivantes :

- L'AAV sauvage est peu répandu chez les plantes, les invertébrés et les vertébrés aquatiques, et chez les plantes et les invertébrés terrestres.
- Malgré une présence répandue chez plusieurs espèces de vertébrés terrestres (Calcedo et Wilsom, 2013), aucun cas de pathogénicité ou d'effets nocifs pour les vertébrés terrestres n'a été relevé dans la littérature relativement à l'AAV ou à l'un de ses dérivés.

En ce qui a trait à la santé humaine

Le potentiel de danger de DTX301 pour l'humain est considéré comme étant faible pour les raisons suivantes :

- Malgré la présence répandue de l'AAV sauvage chez l'humain et l'utilisation de ses dérivés recombinants dans des essais de thérapie génique depuis plus de trois décennies, aucun cas de pathogénicité ou d'effets nocifs n'a été relevé dans la littérature relativement à l'AAV sauvage ou à l'un de ses dérivés (Gao *et al.*, 2002; Davidoff *et al.*, 2005; Jiang *et al.*, 2006; Nathwani *et al.*, 2006; Nathwani *et al.*, 2007; Nathwani *et al.*, 2011). Le déclarant a fourni des données de substitution tirées

d'essais cliniques réalisés avec une autre souche de l'AAV recombinant (DTX101). Les résultats de ces essais cliniques ont permis de confirmer que l'AAV recombinant n'est pas associé à une hépatotoxicité persistante ni à d'autres effets nocifs.

- Dans le cas des vecteurs AAV de transgène, l'absence d'activation des lymphocytes T en réponse au produit transgène combinée à de faibles taux d'anticorps neutralisants préexistants chez les populations humaines limite leur inhibition après la transduction in vivo. En outre, étant donné que le produit DTX301 présente une teneur moindre en impuretés (c.-à-d. capsides vides), le risque de réactions immunitaires indésirables, qui ont été observées auparavant dans d'autres programmes de thérapie générique, est réduit, voire éliminé (Gao *et al.*, 2014).

Les facteurs suivants ont également été pris en considération dans l'évaluation du danger pour l'environnement et pour la santé humaine :

- Les modifications génétiques dans DTX301 sont bien définies et stables. L'insertion de la cassette d'expression de l'OTC entraîne la production d'une enzyme OTC dans les cellules hôtes, laquelle catalyse la conversion de l'ornithine en citrulline au cours du cycle de l'urée. L'enzyme OTC n'a pas de propriétés pathogènes ou toxiques connues.
- La souche DTX301 est incapable de réplication et ne cause pas d'infection typique par l'AAV sauvage. Elle ne peut se répliquer ni s'encapsider sans l'aide de deux autres virus. Dans des conditions naturelles, l'infection d'une cellule cible par trois virus différents est fort peu probable.

Considérations relatives à l'exposition

En ce qui a trait à l'environnement et à la santé humaine

Le potentiel d'exposition environnementale et humaine découlant de l'importation de DTX301 à des fins expérimentales est considéré comme étant faible pour les raisons suivantes :

- La proposition d'essai clinique ne vise que deux patients au Canada.
- Des procédures sont en place pour réduire au minimum le rejet de DTX301 dans l'environnement pendant l'essai clinique, y compris l'administration intraveineuse du

virus à un lieu d'essai clinique dans des conditions contrôlées et le traitement par autoclavage, par incinération ou par désinfection chimique de tous les déchets ayant été en contact avec le virus.

- La nature non répliquative de DTX301 empêche l'apparition d'une virémie chez le sujet infecté et la propagation du virus.
- Le risque d'excrétion de particules infectieuses est faible. Les patients reçoivent des instructions sur la façon de limiter la propagation de toute particule virale excrétée et l'exposition aux surfaces de contact à la maison.
- Aucune utilisation potentielle autre que la commercialisation en tant que vecteur de thérapie génique destiné au traitement du déficit en OTC n'a été décrite pour DTX301. Si DTX301 était commercialisé pour le traitement du déficit en OTC, on estime que seulement 692 patients pourraient en bénéficier; par conséquent, il n'y aurait pas de changement important dans l'exposition des Canadiens à DTX301 par des contacts familiaux ou par d'autres sources d'exposition environnementale.
- DTX301 n'est pas fabriqué au Canada. S'il l'était, l'exposition environnementale des Canadiens n'augmenterait pas de façon marquée, car les méthodes actuellement employées pour la fabrication de DTX301 sont étroitement alignées sur les procédures du niveau de confinement 2 (NC2) décrites dans la Norme canadienne sur la biosécurité et permettraient d'éviter le rejet de l'organisme déclaré dans l'environnement.

Conclusion de l'évaluation des risques

Le risque est habituellement décrit comme étant la probabilité qu'un effet négatif se produise en présence de dangers et d'un scénario particulier d'exposition (Environnement Canada et Santé Canada, 2011). Différents scénarios d'exposition peuvent être décrits selon les utilisations prévues et potentielles. Dans le présent cas, DTX301 sera importé et utilisé comme vecteur de thérapie génique expérimentale ou comme médicament approuvé et commercialisé.

En ce qui a trait à l'environnement (utilisation comme vecteur de thérapie génique expérimentale)

Étant donné le faible potentiel de danger pour l'environnement et le faible potentiel d'exposition environnementale, le risque pour l'environnement associé à l'utilisation de DTX301 comme vecteur de thérapie génique expérimentale est jugé faible.

En ce qui a trait à la santé humaine (utilisation comme vecteur de thérapie génique expérimentale)

Étant donné le faible potentiel de danger pour la santé humaine et le faible potentiel d'exposition humaine, le risque pour la santé humaine associé à l'utilisation de DTX301 comme vecteur de thérapie génique expérimentale est jugé faible.

Environnement et santé humaine (utilisation comme médicament approuvé et commercialisé)

Si DTX301 devait être approuvé et commercialisé aux fins d'utilisation au Canada dans le traitement du déficit en OTC, il ne devrait pas y avoir de changement considérable dans l'exposition environnementale et l'exposition humaine indirecte, et donc les risques pour l'environnement ou pour la santé humaine ne devraient pas augmenter de façon marquée.

Références

(à l'exclusion des références et des renseignements de nature exclusive fournis par le déclarant)

Calcedo, R., et Wilson, J.M. (2013). Humoral Immune Response to AAV. *Front. Immunol.* 4, 341. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2013.00341>.

Davidoff, A.M., Gray, J.T., Ng, C.Y.C., Zhang, Y., Zhou, J., Spence, Y., Bakar, Y., et Nathwani, A.C. (2005). Comparison of the ability of adeno-associated viral vectors pseudo-typed with serotype 2, 5, and 8 capsid proteins to mediate efficient transduction of the liver in murine and nonhuman primate models. *Mol. Ther.* 11, 875-888.

Gao, G., Alvira, M.R., Wang, L., Calcedo, R., Johnston, J., et Wilson, J.M. (2002). Novel adeno-associated viruses from rhesus monkeys as vectors for human gene therapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 11854-11859.

Gao, K., Li, M., Zhong, L., Su, Q., Li, J., Li, S., He, R., Zhang, Y., Hendricks, G., Wang, J., et Gao, G. (2014). Empty virions in AAV8 vector preparations reduce transduction efficiency and may cause total viral particle dose-limiting side effects. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 1, 1-8.

Jiang, H., Couto, L.B., Patarroyo-White, S., Liu, T., Nagy, D., Vargas, J.A., Zhou, S., Scallan, C.D., Sommer, J., Vijay, S., *et al.* (2006). Effects of transient immunosuppression on adeno-associated, virus-mediated, liver-directed gene transfer in rhesus macaques and implications for human gene therapy. *Blood.* 108, 3321-3328.

Nathwani, A.C., Gray, J.T., McIntosh, J., Ng, C.Y.C., Zhou, J., Spence, Y., Cochrane, M., Gray, E., Tuddenham, E.G.D., et Davidoff, A.M. (2007). Safe and efficient transduction of the liver after peripheral vein infusion of self-complementary AAV vector results in stable therapeutic expression of human FIX in nonhuman primates. *Blood.* 109, 1414-1421.

Nathwani, A.C., Gray, J.T., Ng, C.Y.C., Zhou, J., Spence, Y., Waddington, S.N., Tuddenham, E.G.D., Kembell-Cook, G., McIntosh, J., Boon-Spijker, M., Mertens, K., et Davidoff, A.M. (2006). Self-complementary adeno-associated virus vectors containing a novel liver-specific human factor IX expression cassette enable highly efficient transduction of murine and nonhuman primate liver. *Blood.* 107, 2653-2661.

Nathwani, A.C., Tuddenham, E.G.D., Rangarajan, S., Rosales, C., McIntosh, J., Linch, D.C., Chowdary, P., Riddell, A., Pie, A.J., Harrington, C., *et al.* (2011). Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *New Engl. J. Med.* 365, 2357-2365.

NIH. (2018). U.S. National Library of Medicine, Genetics Home Reference : page d'information « Ornithine transcarbamylase deficiency » (consulté en juillet 2018).