

Résumé de l'évaluation des risques

pour

DSN 18146 : TG1050

(Destiné à une utilisation comme vaccin expérimental contre l'hépatite B chez l'humain)

Introduction

En vertu 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. Les renseignements et les données prescrits par le *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (organismes)* [RRSN (O)] doivent être soumis avant la fabrication ou l'importation, et l'évaluation doit être effectuée par Environnement et Changement climatique Canada (ECCC) et Santé Canada (SC). Autrement dit, le gouvernement du Canada doit être avisé avant la fabrication ou l'importation de nouveaux organismes vivants au Canada et doit évaluer si ceux-ci peuvent nuire à la santé humaine et à l'environnement.

TG1050 a été déclaré avant son importation aux fins d'essais cliniques chez l'humain et a été évalué conformément aux exigences de l'annexe 1 du RRSN (O), laquelle s'applique à la « fabrication ou à l'importation pour l'introduction de nouveaux microorganismes n'importe où au Canada » (ce qui est l'annexe appropriée pour les essais cliniques chez l'humain).

Décision réglementaire

L'importation de TG1050 aux fins prévues de vaccin expérimental contre l'hépatite B n'est pas considérée comme étant néfaste pour la santé humaine ou l'environnement. De plus, TG1050 ne devrait pas pénétrer dans l'environnement en une quantité ou dans des conditions qui ont ou pourraient avoir un effet néfaste immédiat ou à long terme sur l'environnement ou sa diversité biologique, qui mettent ou pourraient mettre en danger l'environnement essentiel à la vie, ou qui constituent ou pourraient constituer un danger pour la vie ou la santé humaine au Canada.

Depuis le 27 août 2015, la fabrication ou l'importation de TG1050 au Canada peut avoir lieu. Cette souche est admissible à être ajoutée à la Liste intérieure des substances mais elle serait considérée comme une « nouvelle substance » et assujettie au RRSN(O) jusqu'à la publication officielle dans la Gazette du Canada.

Contexte

TG1050 est un virus modifié génétiquement (adénovirus humain de sérotype 5 [hAd5]) qui est destiné à la préparation d'un vaccin pour les patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB). Comme les modifications ont rendu le microorganisme incapable de se répliquer, il ne peut causer la maladie. Les modifications ont également permis au virus de produire des protéines qui sont semblables à celles produites par le VHB lors d'une infection. Dans le corps humain, TG1050 stimule une réponse immunitaire améliorée contre le VHB en produisant de grandes quantités de ces protéines. Par conséquent, le système immunitaire du patient attaque plus efficacement le VHB et contribue à éliminer l'infection.

Considérations relatives au danger

Les dangers potentiels pour la santé humaine et l'environnement sont considérés comme faibles pour les motifs suivants :

- Un gène permettant au virus de se répliquer a été retiré, réduisant ainsi sa capacité de causer la maladie. Ce phénomène a été démontré dans des études effectuées chez l'animal avec TG1050 ainsi que dans des études réalisées chez l'humain avec d'autres souches d'hAd5 également incapables de se répliquer.
- L'ajout d'une combinaison de trois gènes (*Core-Pol-Env*, provenant des gènes de base, de la polymérase et de l'enveloppe du VHB) permet au virus de produire ces protéines du VHB. La protéine de fusion résultante est démunie des propriétés toxiques de chaque protéine produite par le VHB naturel.
- Ces modifications apportées aux gènes sont bien caractérisées et sont jugées stables dans le microorganisme.

Le potentiel de danger de TG1050 pour l'environnement est considéré comme faible pour les motifs suivants :

- La gamme d'hôtes de l'hAd5 de type sauvage est limitée aux humains et à quelques espèces de mammifères (Wold et Horwitz, 2007). Aucune preuve ne semble indiquer que cet hAd5 peut infecter des végétaux, des invertébrés et des vertébrés d'origine terrestre ou aquatique.
- Sauf chez l'humain, l'hAd5 d'origine naturelle n'est pas connu pour causer une maladie chez les mammifères ou d'autres vertébrés terrestres dans l'environnement. Un adénovirus humain similaire, capable de se répliquer, n'a pas pu lui non plus. causer de maladie chez une vaste gamme d'animaux sauvages, d'animaux domestiques et d'animaux de laboratoire (Knowles *et al.*, 2009; Fry *et al.*, 2013).

Le potentiel de danger de TG1050 pour l'humain est considéré comme faible pour les motifs suivants :

- L'hAd5 d'origine naturelle est abondant dans l'environnement. Il peut causer chez l'humain une infection des voies respiratoires qui est habituellement bénigne et qui ne nécessite pas de traitement chez les personnes en bonne santé.
- Des souches similaires d'hAd5 ont été utilisées sans danger chez l'humain pour le transport de gènes. Dans des études sur le cancer, des injections de doses élevées d'un autre hAd5 incapable de se répliquer ont été bien tolérées (Dummer *et al.*, 2010; Khorana *et al.*, 2003).
- Dans le cas peu probable d'une infection par le virus TG1050, il existe des médicaments antiviraux efficaces pour traiter les infections par l'hAd5.

Considérations relatives à l'exposition

Le potentiel d'exposition environnementale et humaine découlant de l'importation et de l'utilisation de TG1050 à des fins expérimentales est considéré comme faible pour les motifs suivants :

- TG1050 n'est pas fabriqué au Canada. S'il l'était, l'exposition environnementale n'augmenterait pas de façon importante, car les méthodes utilisées pour sa fabrication devraient respecter les normes et lignes directrices canadiennes sur la

biosécurité, lesquelles limitent le rejet dans l'environnement et l'exposition de l'environnement.

- Des procédures sont en place pour réduire au minimum le rejet de TG1050 dans l'environnement pendant l'essai clinique. Le microorganisme sera administré à un site clinique dans des conditions contrôlées et tous les déchets contenant le virus seront décontaminés. En outre, le potentiel d'excrétion de TG1050 est faible après une injection sous-cutanée. Les patients reçoivent également des instructions afin de réduire au minimum la propagation de tout virus excrété.
- Le défaut de réplication dans TG1050 empêche sa propagation dans le sang des personnes infectées.
- TG1050 ne sera probablement pas utilisé à d'autres fins que le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. Le produit pharmaceutique commercialisé pourrait être administré à, au plus, 265 patients par année au Canada.

Conclusion de l'évaluation des risques

De manière générale, le risque est décrit comme étant la probabilité de la manifestation d'un effet indésirable, compte tenu des dangers connus et d'un scénario d'exposition en particulier (Environnement Canada et Santé Canada, 2011). Différents scénarios d'exposition peuvent être décrits selon les utilisations prévues et toutes les utilisations potentielles. Dans le cas présent, le microorganisme sera importé et utilisé comme un vaccin expérimental ou comme un produit pharmaceutique approuvé et commercialisé.

Étant donné le faible danger potentiel pour l'environnement et la faible exposition potentielle de l'environnement, le risque pour l'environnement associé à l'utilisation de TG1050 comme vaccin expérimental est jugé faible.

Étant donné le faible danger potentiel pour la santé humaine et la faible exposition potentielle de l'humain, le risque pour la santé humaine associé à l'utilisation de TG1050 comme vaccin expérimental contre l'infection par le virus de l'hépatite B est jugé faible.

Par conséquent, TG1050 ne devrait pas pénétrer dans l'environnement en une quantité ou dans des conditions qui ont ou pourraient avoir un effet néfaste immédiat ou à long terme sur l'environnement ou sa diversité biologique, qui mettent ou pourraient mettre en danger l'environnement essentiel à la vie, ou qui constituent ou pourraient constituer un danger pour la vie ou la santé humaine au Canada.

Si TG1050 devait être approuvé et commercialisé pour l'utilisation comme vaccin contre l'hépatite B au Canada, des protocoles de sécurité semblables à ceux employés dans le cadre expérimental sont anticipés et aucun rejet dans l'environnement découlant de sa fabrication au Canada n'est attendu. L'exposition de l'environnement et l'exposition indirecte de l'humain ne devraient, par conséquent, pas changer de manière importante ni augmenter de manière importante le risque pour l'environnement ou la santé humaine.

Références

(À l'exception des données et références exclusives fournies par le déclarant)

Dummer, R., Eichmüller, S., Gellrich, S., Assaf, C., Dreno, B., Schiller, M., Dereure, O., Baudard, M., Bagot, M., et A. Khammari. (2010). Phase II Clinical Trial of Intratumoral Application of TG1042 (Adenovirus-interferon- γ) in Patients With Advanced Cutaneous T-cell Lymphomas and Multilesional Cutaneous B-cell Lymphomas. *Molecular Therapy*. 18, 1244-1247.

Fry, T.L., VanDalen, K.K., Duncan, C., et K. VerCauteren. (2013). The safety of ONRAB® in select non-target wildlife. *Vaccine*. 31, 3839-3842.

Khorana, A.A., Rosenblatt, J., Sahasrabudhe, D., Evans, T., Ladrigan, M., Marquis, D., Rosell, K., Whiteside, T., Phillippe, S., et B. Acres. (2003). A phase I trial of immunotherapy with intratumoral adenovirus-interferon-gamma (TG1041) in patients with malignant melanoma. *Cancer Gene Therapy*. 10, 251-259.

Knowles, M.K., Nadin-Davis, S.A., Sheen, M., Rosatte, R., Mueller, R., et A. Beresford. (2009). Safety studies on an adenovirus recombinant vaccine for rabies (AdRG1.3-ONRAB) in target and non-target species. *Vaccine* 27, 6619-6626.

Wold, W., et M. Horwitz. (2007). Adenoviruses. *Fields Virology* 2, 2395-2436.

Environnement Canada et Santé Canada (2011), "Cadre d'évaluation scientifique des risques liés aux micro-organismes réglementés en vertu de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)", <http://www.ec.gc.ca/subsnouvelles-news/subs/default.asp?lang=Fr&n=120842D5-1>