

Résumé de l'évaluation des risques

pour

la DSN 19662 : CTX001

(pour utilisation comme médicament expérimental de thérapie génique et cellulaire dans le traitement de la bêta-thalassémie nécessitant des transfusions et de la drépanocytose)

Introduction

Conformément à la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) (LCPE), les substances biotechnologiques animées (c.-à-d. les « organismes vivants ») ne figurant pas à 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)] à l'égard du nouvel organisme doivent être soumis avant que ce nouvel organisme soit fabriqué ou importé au Canada. Environnement et Changement climatique Canada (ECCC) et Santé Canada (SC) doivent évaluer ces renseignements et ces données pour déterminer si le nouvel organisme présente le potentiel de nuire à la santé humaine et à l'environnement. Au titre de ce règlement, les lignées cellulaires humaines vivantes sont considérées comme étant des « micro-organismes » et les « effets nocifs sur la santé humaine » sont évalués comme étant le potentiel de causer des dommages aux humains à la suite d'une exposition dans l'environnement (l'efficacité de la substance ainsi que sa sûreté en cas d'exposition directe des patients sont évaluées en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*).

CTX001 est une population de cellules humaines autologues génétiquement modifiées qu'on a proposé d'importer pour les essais cliniques d'une thérapie génique expérimentale chez les humains et qui ont été évaluées conformément aux exigences de l'annexe 1 du RRSN(O), qui s'applique à la fabrication ou à l'importation de nouveaux micro-organismes aux fins d'introduction n'importe où au Canada (l'annexe appropriée pour les essais cliniques chez les humains). Les organismes vivants déclarés selon cette annexe peuvent être admissibles à l'inscription à la Liste intérieure des substances (LIS).

Décision réglementaire

Selon l'évaluation décrite ci-dessous, l'importation de CTX001 n'est pas considérée comme étant dangereuse pour la santé humaine ou l'environnement pour l'utilisation prévue à titre de thérapie génique expérimentale pour le traitement de la bêta-thalassémie nécessitant des transfusions et de la drépanocytose. Comme CTX001 ne se retrouve pas dans l'environnement en quantité ou dans des conditions qui représentent un danger pour l'environnement ou la santé humaine, aucune autre mesure en vertu de la LCPE n'est recommandée à la suite de cette évaluation. Après le 31 août 2018, l'importation de CTX001 pourrait avoir lieu au Canada. Cette substance peut être ajoutée à la LIS.

Contexte

CTX001 est une population de cellules hématopoïétiques humaines génétiquement modifiées (c.-à-d. des précurseurs de cellules sanguines) qui sont isolées à partir d'un groupe choisi de patients. Les cellules sont soumises à une modification du génome au moyen de CRISPR-Cas9 qui vise à introduire des changements spécifiques dans le génome des cellules. Après la modification, les cellules de CTX001 seront réintroduites chez le patient à partir duquel elles ont été isolées, où une différenciation et une expression génique plus poussées entraîneront une production accrue d'hémoglobine fœtale chez les sujets à l'étude. Cet effet vise à améliorer les signes cliniques de la bêta-thalassémie nécessitant des transfusions et de la drépanocytose chez ces patients.

Considérations relatives au danger

Le potentiel de danger de CTX001 pour la santé humaine et l'environnement est considéré comme étant faible pour les raisons suivantes :

- Il n'y a pas de gènes de résistance aux antibiotiques ou aux antiviraux ni de gènes de fonction inconnue dans CTX001.
- Les modifications génétiques de CTX001 sont bien définies et stables. Elles ne sont pas connues pour avoir des propriétés pathogènes ou toxiques ou susceptibles d'entraîner de telles propriétés.

- Les résultats des essais que le déclarant a effectués pour déterminer les effets de l'organisme déclaré sur des animaux de laboratoire n'indiquent aucun effet nocif ni aucune toxicité ou mortalité observables.
- CTX001 est le produit de la technique de manipulation génétique CRISPR-Cas9. Les cellules sont modifiées en dehors de leurs hôtes humains où les réactifs se désintègrent rapidement. Un transfert ultérieur de matériel génétique modifié vers d'autres cellules est donc peu probable.

Considérations relatives à l'exposition

Le potentiel d'exposition de l'environnement et des humains lié à l'importation de CTX001 à des fins expérimentales est considéré comme étant faible pour les raisons suivantes :

- Pour les besoins de l'étude expérimentale, de petites quantités de CTX001 seront transportées dans des contenants sécurisés. CTX001 sera administré à un maximum de huit patients adultes en une seule dose, dans des conditions contrôlées et dans un seul établissement de soins de santé canadien.
- Au cours de l'étude clinique, un nombre limité de professionnels de la santé dûment qualifiés peuvent être exposés à CTX001. Des protocoles sont en place pour limiter l'exposition, y compris l'utilisation d'équipement de protection individuelle, une manipulation appropriée, etc.
- Les cellules hématopoïétiques humaines autologues sont spécifiques à l'individu dont elles proviennent et ne peuvent survivre dans un autre corps humain en raison du rejet par le système immunitaire. On ne s'attend pas à ce que la modification résultant de la manipulation du génome change cette situation.
- Les cellules hématopoïétiques humaines de type sauvage ont besoin de conditions physiologiques spécifiques à l'intérieur du corps humain pour survivre. C'est pourquoi elles ne sont pas capables de persister ou de proliférer à l'extérieur du corps humain. La modification génétique utilisée pour générer les cellules de CTX001 ne devrait pas changer la survie de ces cellules dans l'environnement.
- Les protocoles d'essais cliniques et les plans d'urgence en cas de déversements accidentels doivent prévoir un confinement adéquat de CTX001 et prévenir son rejet dans l'environnement. La population générale n'y sera donc pas exposée.

- CTX001 est un produit de thérapie génique et cellulaire expérimental pour le traitement de la bêta-thalassémie nécessitant des transfusions et de la drépanocytose. Aucune autre utilisation potentielle n'a été déterminée. Si CTX001 devait être commercialisé comme produit de thérapie génique et cellulaire pour la bêta-thalassémie nécessitant des transfusions et la drépanocytose, les protocoles à suivre devraient être semblables à ceux qui ont été utilisés pendant l'essai clinique. Par conséquent, on ne s'attendrait pas à ce que l'exposition des humains et de l'environnement change considérablement malgré une augmentation de la quantité de CTX001 importée au Canada.
- CTX001 n'est pas fabriqué au Canada. Si c'était le cas, l'exposition des Canadiens au produit dans l'environnement n'augmenterait pas de façon considérable, car les contrôles de procédé actuellement en place pour la fabrication permettraient d'empêcher efficacement les rejets de l'organisme déclaré dans l'environnement.

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 particulier ([Environnement Canada et Santé Canada, 2011](#)). Différents scénarios d'exposition peuvent être décrits selon les utilisations prévues et les utilisations potentielles. Dans le cas présent, CTX001 sera importé et utilisé comme thérapie génique expérimentale ou comme médicament approuvé et commercialisé.

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

Étant donné le faible danger pour l'environnement et la faible exposition potentielle de l'environnement, le risque que l'utilisation de CTX001 comme médicament expérimental de thérapie génique et cellulaire représente pour l'environnement est considéré comme étant faible.

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

Étant donné le faible danger potentiel pour la santé humaine et le faible potentiel d'exposition humaine, le risque que l'utilisation de CTX001 comme médicament expérimental de thérapie génique et cellulaire représente pour la santé humaine est considéré comme étant faible.

En ce qui a trait à l'environnement et à la santé humaine (utilisation comme médicament approuvé et commercialisé)

Si CTX001 est approuvé et commercialisé au Canada pour le traitement de la bêta-thalassémie nécessitant des transfusions et de la drépanocytose, l'exposition de l'environnement et l'exposition indirecte des humains ne devraient pas changer de façon considérable et n'augmenteraient donc pas de façon importante les risques pour l'environnement ou la santé humaine.

Références (à l'exclusion des renseignements de nature exclusive ou des références fournies par le déclarant)

Environment Canada and Health Canada (2011). [Framework for Science-Based Risk Assessment of Micro-organisms Regulated under the Canadian Environmental Protection Act, 1999](#). (consulté en janvier 2019). (Également disponible en français : 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 \[1999\].](#))

NEW ENGLAND BioLabs® Inc. (2014). [CRISPR/Cas9 & Targeted Genome Editing: New Era in Molecular Biology](#). (consulté en janvier 2019).

NIH. (2018). [U.S. National Library of Medicine, Genetic and Rare Diseases Information Centre: pages for beta-thalassemia and sickle cell anemia](#). (consulté en janvier 2019).