

Rapport sommaire sur l'évaluation des risques réalisée en vertu du paragraphe 108(1) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)*

Déclaration de substances nouvelles 21343 : Lymphocytes T humains recombinants transduits à l'aide d'un vecteur lentiviral non réplcatif exprimant un récepteur d'antigène chimérique liant les protéines CD19 et CD22 des lymphocytes B humains (IMJ995)

Décision réglementaire

En vertu des dispositions relatives aux substances biotechnologiques animées figurant à la Partie 6 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE), et conformément à l'article 108 de la *Loi*, le ministre de l'Environnement et le ministre de la Santé ont évalué les renseignements concernant la substance IMJ995, un organisme vivant. Il a été déterminé que la substance IMJ995 n'est pas soupçonnée d'être toxique et qu'elle ne devrait pas pénétrer dans l'environnement en une quantité, en une concentration ou dans des conditions de nature à avoir ou à pouvoir avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sa diversité biologique, de nature à constituer ou à pouvoir constituer un danger pour l'environnement essentiel pour la vie, ou de nature à constituer ou à pouvoir constituer un danger pour la vie ou la santé humaines au Canada. Par conséquent, aucune autre mesure n'est recommandée à la suite de cette évaluation.

Identité et utilisations déclarées et potentielles

L'organisme déclaré (IMJ995) est une population de globules blancs humains (lymphocytes T) génétiquement modifiés à l'aide d'un vecteur lentiviral (VLV) auto-inactivant incapable de réplication. Par conséquent, ces cellules peuvent exprimer des récepteurs génétiquement modifiés qui ciblent des protéines de surface spécifiques exprimées par un « sous-ensemble malin » d'un autre groupe de globules blancs (lymphocytes B). Au moment de l'administration, la substance IMJ995 ciblera et détruira les lymphocytes B malins chez les patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) récidivante ou réfractaire.

La substance IMJ995 a été déclarée en vue de son importation en tant que produit d'immunothérapie expérimental à l'intention des enfants et des adultes atteints de LLA récidivante ou réfractaire. D'autres utilisations sont également possibles, notamment en tant que produit d'immunothérapie commercial.

Évaluation de l'exposition

Le risque d'exposition environnementale associé à la substance IMJ995 est jugé faible pour les raisons suivantes :

1. Dans l'éventualité peu probable où la substance IMJ995 serait libérée dans l'environnement général, elle ne devrait pas survivre, car les lymphocytes T humains ne peuvent survivre à l'extérieur de l'organisme humain. Par ailleurs, les modifications génétiques qu'elle a subies ne devraient pas lui conférer un avantage sélectif en matière de survie par rapport aux lymphocytes T humains de type sauvage. Lorsque ces faits sont pris en considération ensemble, il en ressort que l'exposition de la population générale et l'exposition environnementale sont peu probables.
2. En plus de son importation pour l'utilisation prévue, la substance IMJ995 pourrait être utilisée en tant que produit d'immunothérapie commercial ou être fabriquée au Canada. Quel que soit le type d'utilisation qui en sera faite, la substance IMJ995 ne devrait pas demeurer viable dans l'environnement à l'extérieur de l'organisme des patients traités et elle ne devrait pas entraîner une augmentation notable de l'exposition environnementale, en particulier avec les mesures de contrôle de la qualité et les procédures de biosécurité qui auront été mises en place. Lorsque ces faits sont pris en considération ensemble, il en ressort que l'exposition environnementale est peu probable.

Le risque d'exposition humaine indirecte à la substance IMJ995 est jugé faible pour la raison suivante :

1. Si l'essai clinique proposé était lancé, la dose cible de la substance IMJ995 serait importée au Canada et des professionnels de la santé dûment formés traiteraient un maximum de trois patients dans des conditions contrôlées dans un centre clinique.

Les éléments suivants ont également été pris en compte dans les considérations relatives à la santé humaine et à l'exposition environnementale en ce qui concerne la substance IMJ995 :

1. Le déclarant n'a pas l'intention de produire la substance IMJ995 au Canada. Si elle est produite au Canada, on ne s'attend pas à ce que l'exposition environnementale augmente de façon notable, car les processus de fabrication, les mesures de contrôle de la qualité et les procédures de biosécurité nécessaires sont en place pour prévenir la libération de la substance dans l'environnement.
2. Des mesures générales de biosécurité dans les établissements de soins de santé et des plans d'urgence en cas de déversement accidentel devraient être en place.
3. Il est peu probable que le VLV présent dans la substance IMJ995 soit excrété par les patients traités en raison des modifications génétiques qui l'ont rendu auto-inactivant et incapable de réplication.

Évaluation du danger

Le risque de danger pour l'environnement associé à la substance IMJ995 est jugé faible pour la raison suivante :

1. Comme les lymphocytes T humains de type sauvage, la substance IMJ995 a besoin des conditions physiologiques propres à l'organisme humain pour survivre. Par conséquent, les cellules de la

substance IMJ995 ne peuvent persister ou proliférer dans les plantes, les invertébrés ou les vertébrés non humains aquatiques ou terrestres.

Le risque de danger pour la santé humaine associé à la substance IMJ995 est jugé faible pour les raisons suivantes :

1. La probabilité qu'une mobilisation et une recombinaison des séquences de gènes lentiviraux intégrés produisent un virus capable de transmission en raison d'une infection préexistante par un virus apparenté est extrêmement faible, car plusieurs événements improbables seraient nécessaires pour que le VLV acquière les gènes dont il a besoin pour se répliquer ou pour être virulent.
2. Les résultats d'études cliniques en cours et terminées menées à l'extérieur du Canada sur les effets d'organismes de substitution (des lymphocytes T humains génétiquement modifiés portant le même VLV exprimant toutefois un autre récepteur d'antigène chimérique) révèlent que le traitement par la substance IMJ995 pourrait causer des événements indésirables prévisibles et cliniquement gérables. Cependant, ces événements ont été principalement résolus au moyen de mesures gérables sur le plan clinique¹ et ne sont pas prévus dans la population générale.

Les dangers associés aux micro-organismes en milieu de travail devraient être classés en conséquence, selon le Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT)².

Les éléments suivants ont également été pris en compte dans l'évaluation du risque de danger pour la santé humaine et l'environnement en ce qui concerne la substance IMJ995 :

1. Les modifications génétiques apportées à la substance IMJ995 sont bien définies et intégrées de façon stable. Le VLV contient des gènes synthétiques d'origine humaine qui n'ont pas de propriétés pathogènes, oncogènes ou toxiques connues chez l'humain ou d'autres espèces.
2. Le VLV utilisé pour la transduction des lymphocytes T humains est incapable de réplication et est auto-inactivant. Il ne contient aucun gène de résistance aux antimicrobiens, gène de virulence ou gène dont la fonction est inconnue. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce qu'il ait des effets indésirables chez l'humain ou des effets néfastes dans l'environnement.
3. Les résultats des études précliniques menées chez des rongeurs pour déterminer les effets de la substance IMJ995 n'ont pas révélé d'effets indésirables observables ou de cas de toxicité ou de mortalité aux doses expérimentales.

¹ Au Canada, l'innocuité, la qualité et l'efficacité des médicaments biologiques sont évaluées en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et de ses règlements d'application, administrés par la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques de Santé Canada.

² Pour déterminer si un ou plusieurs des critères de l'article 64 de la LCPE sont satisfaits, on se fonde sur une évaluation des risques potentiels pour l'environnement et/ou la santé humaine associés à l'exposition dans l'environnement général. Pour les humains, cela inclut, sans toutefois s'y limiter, l'exposition par l'air, l'eau et l'utilisation de produits contenant la substance. Une conclusion établie aux termes de la LCPE n'est pas pertinente aux fins d'une évaluation en fonction des critères de danger précisés dans le *Règlement sur les produits dangereux*, lequel fait partie du cadre réglementaire du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) et vise les produits destinés à être utilisés au travail, mais elle n'empêche pas une telle évaluation.

Caractérisation du risque

Le risque est généralement décrit comme la probabilité qu'un effet indésirable survienne en fonction des dangers et d'un scénario d'exposition précis. Dans le cas présent, l'organisme sera importé et utilisé en tant que produit de thérapie génique expérimental pour le traitement de la LLA récidivante ou réfractaire. En raison du faible risque de danger et du faible risque d'exposition, les risques pour l'environnement et pour la santé humaine associés à l'utilisation de la substance IMJ995 en tant que produit d'immunothérapie expérimental ou commercial chez les adultes et les enfants atteints de LLA récidivante ou réfractaire sont jugés faibles.

Il a été jugé que les hypothèses formulées dans l'évaluation protègent suffisamment la population générale et les sous-populations qui pourraient être plus réceptives ou davantage exposées.

Conclusion de l'évaluation du risque

Aucune donnée ne laisse entendre qu'il y aurait un risque d'effets environnementaux indésirables aux taux d'exposition prévus pour l'environnement canadien à la suite de l'utilisation de la substance IMJ995 en tant que produit d'immunothérapie expérimental ou commercial chez les adultes et les enfants atteints de LLA récidivante ou réfractaire. On ne soupçonne pas que le risque pour l'environnement associé à la substance IMJ995 réponde aux critères énoncés aux alinéas 64a) ou b) de la LCPE. Aucune autre mesure n'est recommandée.

De même, aucune donnée ne laisse entendre qu'il y aurait un risque d'effets indésirables sur la santé humaine aux taux d'exposition prévus pour la population générale canadienne à la suite de l'utilisation de la substance IMJ995 en tant que produit d'immunothérapie expérimental ou commercial chez les adultes et les enfants atteints de LLA récidivante ou réfractaire. On ne soupçonne pas que le risque pour la santé humaine associé à la substance IMJ995 réponde aux critères énoncés à l'alinéa 64c) de la LCPE. Aucune autre mesure n'est recommandée.