

Substances nouvelles : résumé de l'évaluation des risques, déclaration de substances nouvelles no 21695

Titre officiel : Nouvelles substances : résumé de l'évaluation des risques, déclaration des nouvelles substances 21695 – Annexe 1 du Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (organismes)

Organisme déclaré : virus de la stomatite vésiculaire recombinant et chimérique (VSV) portant la glycoprotéine d'enveloppe de la souche viscérale non neurotrope WE-HPI du virus de la chorioméningite lymphocytaire, et un gène humain CD80 à codons optimisé fusionné à la région constante de chaîne lourde Fc IgG1 (VSV-GP-CD80Fc)

Annexe du RRSN (organismes) : Annexe 1 – Renseignements exigés à l'égard des micro-organismes

Type d'organisme : virus

Utilisation : importation comme produit médicamenteux d'immunothérapie pour une utilisation dans des essais cliniques traitant des patients adultes atteints de tumeurs solides avancées

Quantité anticipée : confidentielle et non divulguée

Évaluation du degré de préoccupation :

- Danger pour la santé humaine : faible
- Exposition humaine : faible
- Danger pour l'environnement : faible
- Exposition environnementale : faible

Conclusion de l'évaluation (en vertu de l'article 64 de la LCPE): risque faible, toxicité non soupçonnée

Catégorie : ajouté à la Liste intérieure le 22 mai 2024

Action recommandée : aucune

Dérogations: Des dérogations pour soumettre les données issues de tests effectués afin de déterminer la pathogénicité et la toxicité de l'organisme déclaré en vertu des sous-alinéas 5(a)(i) et 5(a)(ii) de l'annexe 1 du *Règlement sur la notification des nouvelles substances (organismes)* [RRSN (organismes)] ont été accordées en vertu de l'alinéa 106(8)(a) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999* (LCPE) pour les plantes aquatiques et terrestres, les invertébrés et les vertébrés, respectivement, pour les raisons suivantes :

- Les modifications génétiques apportées à l'organisme déclaré ont affaibli sa virulence par rapport à celle du VSV de type sauvage ;

- Les données précliniques chez les vertébrés terrestres ont montré une excrétion négligeable chez les patients traités.

Une dérogation pour soumettre les données issues des tests de susceptibilité aux antibiotiques en vertu du paragraphe 6(b) de l'annexe 1 du RRSN (organismes) a été accordée en vertu du paragraphe 106(8)(a) de la LCPE car l'organisme déclaré est affaibli et ne possède aucun gène de résistance antivirale.

Résumé

L'organisme est un virus génétiquement modifié qui a été déclaré au programme des substances nouvelles pour être utilisé dans des essais cliniques visant à traiter des patients adultes présentant des tumeurs solides avancées. Parmi les autres usages potentiels figurent son utilisation comme produit d'immunothérapie commercial pour le traitement des tumeurs solides avancées.

Il n'existe aucune donnée probante laissant entendre que l'importation ou l'utilisation de cet organisme déclaré pourrait entraîner des risques de causer des effets nocifs pour l'environnement et la santé humaine aux niveaux d'exposition prévus pour l'environnement et la population générale au Canada.

Il est établi que l'organisme déclaré n'est pas toxique ou susceptible de le devenir selon les critères de l'article 64 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement de 1999* (LPCA), car rien n'indique qu'il puisse pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration, ou dans des conditions qui :

- ont ou peuvent avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique;
- mettent ou peuvent mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie;
- Constituent ou peuvent constituer un danger pour la vie ou la santé humaine au Canada.

Aucune mesure de gestion des risques n'est recommandée.

Renseignements généraux

L'organisme déclaré est un virus génétiquement modifié, vivant, atténué et capable de se répliquer, et contenant une protéine de fusion CD80-Fc optimisée. Elle est dérivée de la souche parentale VSV, où sa glycoprotéine neurotoxique (GP) a été remplacée par une GP non toxique issue d'un virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV), ce qui entraîne une atténuation de la souche parentale. Après une perfusion intraveineuse, l'organisme déclaré devrait stimuler les réponses immunitaires par la réplication et l'expression de la protéine de fusion CD80-Fc dans les cellules tumorales infectées, conduisant à la lyse des cellules tumorales.

Danger

Le potentiel de danger environnemental et de danger humain de l'organisme déclaré est analysé comme étant faible car :

- 1) Comme la souche parentale, VSV-GP, l'organisme déclaré est également une souche atténuée, dépourvue de la glycoprotéine neurotoxique présente dans le VSV de type sauvage, car elle a été remplacée par une glycoprotéine non toxique du virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV).
- 2) Les modifications pour introduire la protéine de fusion CD80-Fc sont bien définies, stables, et ne devraient pas modifier sa gamme d'hôtes par rapport aux VSV de type sauvage.
- 3) L'organisme déclaré a été classé par l'Agence de la santé publique du Canada comme agent pathogène humain et animal terrestre du groupe à risque (GR)²¹, car il est dérivé du virus sauvage de la stomatite vésiculaire Indiana.
- 4) Les résultats d'études animales chez des souris et des porcs ont montré que l'organisme déclaré et sa souche parentale sont sûrs. La GP du LCMV et la protéine de fusion CD80-Fc introduites ont été jugés minimement écotoxiques. Il y avait une faible ou absente excrétion du virus infectieux chez la souris, une faible persistance dans l'environnement, et aucune preuve de pathogénèse chez les porcs traités.
- 5) Les mouches piquantes (des sables), les moucheron et possiblement les moustiques sont considérés comme des vecteurs biologiques des VSV sauvages, ce qui signifie qu'ils peuvent transporter et transmettre des agents pathogènes infectieux d'individus infectés à d'autres individus. Il est théoriquement possible qu'un individu traité avec l'organisme déclaré ait suffisamment de virus présent dans le sang pour qu'un insecte susceptible soit infecté et transmette l'organisme déclaré. Bien que la transmission entre un hôte infecté et un hôte non infecté via une lésion active soit possible, il est peu probable qu'elle entraîne une diffusion généralisée de l'organisme déclaré.
- 6) Les événements de recombinaison entre l'organisme déclaré et le VSV de type sauvage menant à la formation de souches virulentes seraient extrêmement rares, car les organismes déclarés sont censés être présents uniquement dans les milieux de traitement et chez les patients qui le reçoivent. De plus, l'organisme déclaré se recombine rarement avec d'autres virus. Il n'existe aucune autre information spécifique à l'organisme déclaré indiquant qu'il a ou serait capable d'acquérir par recombinaison des propriétés virulentes du virus de type sauvage.
- 7) Les résultats d'études cliniques humaines antérieures indiquent que l'organisme déclaré était bien toléré. Les patients ont rapporté une gamme de symptômes, notamment mais sans s'y limiter à la douleur tumorale, la fatigue et des symptômes grippaux, ainsi qu'un seul cas de syndrome de libération de cytokines. À l'instar de l'infection par la souche de type sauvage, ces symptômes se résolvaient d'eux-mêmes et seules des mesures de gestion des symptômes étaient nécessaires.

¹ [Les agents pathogènes humains RG2](#) présentent un risque modéré pour la santé des individus ou des animaux, et un faible risque pour la santé publique et la population animale. Ces agents pathogènes peuvent provoquer des maladies graves chez l'humain ou l'animal, mais il est peu probable qu'ils le provoquent. Des traitements efficaces et des mesures préventives sont disponibles, et le risque de propagation des maladies causées par ces agents pathogènes est faible.

- 8) Bien que les médicaments antiviraux ribavirine et interféron aient été décrits dans la littérature scientifique comme efficaces contre le VSV dans des études précliniques, il n'existe aucun traitement antiviral approuvé pour traiter les humains atteints d'infections à VSV. En cas d'infection ou de réaction immunitaire indésirable, il est recommandé de fournir un traitement symptomatique, car l'infection disparaît généralement d'elle-même sans besoin d'agents thérapeutiques ou d'interventions supplémentaires.

Exposition

Le potentiel d'exposition de l'environnement et d'exposition indirecte de l'humain à l'organisme déclaré est analysé comme étant faible car:

- 1) Seules des quantités limitées de l'organisme déclaré seront importées au Canada dans des contenants sécurisés pour traiter un maximum de 10 patients adultes présentant des tumeurs solides avancées au cours de l'essai clinique. Il sera administré aux patients dans des conditions contrôlées dans les centres de santé par des professionnels de santé dûment formés.
- 2) Les mesures de biosécurité de classe II seront appliquées pour la préparation, la manipulation et l'administration de l'organisme déclaré dans le(s) centre(s) de santé. Les plans de contingence pour les déversements accidentels et les procédures de traitement des déchets contaminés afin de minimiser la libération de l'organisme déclaré ont été correctement décrits par le déclarant.
- 3) Après l'administration de l'organisme déclaré, les patients devront couvrir le site injecté et rester dans une chambre privée du centre de santé jusqu'à leur sortie. Pendant toute la durée de l'essai clinique, il sera conseillé aux patients souffrant de syndromes respiratoires d'éviter les lieux publics bondés ou mal ventilés et d'éviter tout contact avec des animaux sensibles (par exemple, des animaux de ferme) ou des animaux de compagnie.
- 4) Comme le VSV de type sauvage, l'organisme déclaré est sensible aux extrêmes de température et de sécheresse. Ainsi, si l'organisme déclaré est relâché dans l'environnement, il ne survivra que pour un temps limité dans des excréments d'un hôte infecté et/ou dans l'environnement naturel.
- 5) Les données issues d'études animales utilisant l'organisme déclaré indiquent que l'excrétion devrait être limitée. D'autres études animales utilisant un organisme similaire ont montré que la transmission horizontale de l'organisme déclaré aux animaux est hautement improbable et limite par conséquent la probabilité de propagation. Pris en compte avec l'utilisation limitée de l'organisme déclaré exclusivement pour traiter des patients adultes atteints de tumeurs solides avancées, suivi du transfert subséquent des individus traités vers différents lieux après la sortie, l'exposition de l'environnement et du grand public à l'organisme déclaré est encore réduite et devrait donc être négligeable.
- 6) Le déclarant n'a pas l'intention de fabriquer l'organisme déclaré au Canada. S'il est fabriqué au Canada à l'avenir, l'exposition à l'environnement ne devrait pas augmenter significativement. Parmi les autres usages potentiels figurent son utilisation comme produit d'immunothérapie commercial pour le traitement des tumeurs solides avancées. Cependant, comme pour l'usage prévu, l'exposition globale des usages potentiels resterait négligeable.

Les risques liés à l'exposition au travail à la souche signalée ne sont pas pris en compte dans cette évaluation².

Caractérisation du risque

En raison du faible potentiel de risque et de la faible exposition potentielle, les risques pour l'environnement et la santé humaine associés liés à l'importation et à l'utilisation de l'organisme déclaré comme produit médicamenteux d'immunothérapie dans des essais cliniques humains ou comme produit d'immunothérapie commercial potentiel pour traiter des patients adultes présentant des tumeurs solides avancées sont jugés faibles.

Conclusion de l'évaluation des risques

Aucune preuve ne suggère un risque potentiel d'effets néfastes sur l'environnement et la santé humaine aux niveaux d'exposition prévus pour l'environnement et la population générale par l'importation et l'utilisation de l'organisme déclaré comme produit médicamenteux d'immunothérapie dans des essais cliniques humains ou comme produit commercial potentiel d'immunothérapie pour traiter des patients adultes atteints de tumeurs solides avancées. Le risque pour l'environnement et la santé humaine associé à l'organisme déclaré n'est pas soupçonné de répondre aux critères des paragraphes 64(a), (b) ou (c) de la LCPE. Aucune autre action n'est recommandée.

² La détermination de savoir si un ou plusieurs critères de l'article 64 de la LCPE sont remplis repose sur une évaluation des risques potentiels pour l'environnement et/ou pour la santé humaine liés à l'exposition dans l'environnement général. Pour l'humain, cela inclut, sans s'y limiter, l'exposition à l'air, à l'eau et l'utilisation de produits contenant ces substances. Une conclusion au titre de la LCPE peut ne pas être pertinente pour, ni exclure, une évaluation selon les critères spécifiés dans le *Règlement sur les produits dangereux*, qui fait partie du cadre réglementaire du Système d'information sur les matières dangereuses sur le lieu de travail (WHMIS) pour les produits destinés à un usage en milieu de travail.