

Substances nouvelles : résumé de l'évaluation des risques, déclaration de substances nouvelles nos 22052 et 22053

Titre officiel : Substances nouvelles: résumé de l'évaluation des risques, déclarations de substances nouvelles nos 22052 et 22053 – Annexe 1 du Règlement *sur les renseignements concernant les substances nouvelles (organismes)* [RRSN (organismes)]

Organismes déclarés :

- Bactériophage *Pseudomonas* 1 non modifié destiné au traitement des infections chez l'humain
- Bactériophage *Pseudomonas* 2 non modifié destiné au traitement des infections chez l'humain

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

Type d'organisme : bactériophage

Utilisation : fabrication des bactériophages *Pseudomonas* 1 et 2 non modifiés en tant que composants du cocktail de bactériophages QDP-PSA-011 destiné à être utilisé chez une patiente désignée pour le traitement d'une infection périprothétique active et récidivante à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant chez une femme de 82 ans.

Quantité prévue : confidentielle et non destinée à la divulgation.

Évaluation du degré de préoccupation :

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

Conclusion de l'évaluation en vertu de l'article 64 de la Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999) (LCPE) : risque faible, toxicité non soupçonnée

Mesure recommandée : aucune.

Dérogation : Demande de renseignements concernant les éléments 5a) (i), 5a) (ii) et 6b) de l'annexe 1 du RRSN (organismes), en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la LCPE, car ces renseignements ne sont pas nécessaires pour déterminer si l'organisme vivant est toxique ou susceptible de le devenir.

Résumé

Les bactériophages 1 et 2 de *Pseudomonas*, non modifiés, destinés au traitement des infections chez l'homme, sont des bactériophages lytiques d'origine naturelle qui infectent *Pseudomonas aeruginosa*. Ils n'ont pas été génétiquement modifiés. Ils sont classés comme agents pathogènes du groupe de risque 1 (GR1) pour les humains et les animaux par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Leur fabrication et leur utilisation au Canada ont été déclarées pour le traitement d'une infection de *P.*

aeruginosa multirésistante chez un patient désigné. D'autres utilisations potentielles pourraient inclure leur fabrication et leur utilisation au Canada pour traiter toute infection de *P. aeruginosa* chez des patients humains dont l'échantillon clinique y est sensible. Rien n'indique que la fabrication et l'utilisation des bactériophages 1 et 2 non modifiés de *Pseudomonas* pour le traitement des infections de *P. aeruginosa* chez l'humain présentent un risque d'effets indésirables pour l'environnement et la population générale au Canada. L'évaluation des risques a tenu compte du faible potentiel de danger et du potentiel moyen d'exposition pour l'environnement et la population générale au Canada (en raison de la possibilité d'utilisations commerciales futures). Sur la base de cette évaluation, les bactériophages de *Pseudomonas* non modifiés 1 et 2 destinés au traitement des infections chez l'humain ne sont pas soupçonnés de répondre aux critères des alinéas 64a), b) ou c) de la LCPE. Il a été recommandé d'accepter une dérogation aux renseignements exigés aux sous-alinéas 5a) (i), 5a) (ii) et 6b) du RRSN (organismes) en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la LCPE.

Renseignements généraux

Les bactériophages *Pseudomonas* 1 et 2 non modifiés, destinés au traitement des infections chez l'homme, sont des bactériophages lytiques d'origine naturelle qui infectent *Pseudomonas aeruginosa*, un agent pathogène opportuniste chez l'homme et l'animal. Ils ont été déclarés pour fabrication dans une seule installation étanche au Canada, et ils ont ensuite été utilisés sous forme de mélange pour traiter les infections actives et récurrentes de *P. aeruginosa* multirésistant chez l'homme. Une fois administré, le mélange de bactériophages est censé tuer le *P. aeruginosa* ciblé grâce à son activité lytique, contrôlant ainsi l'infection chez le patient traité.

Danger

Le danger pour l'environnement et la santé humaine lié aux bactériophages 1 et 2 de *Pseudomonas* non modifiés, destinés au traitement des infections chez l'humain, est jugé faible car :

1. Ces bactériophages sont des bactériophages lytiques d'origine naturelle. Le déclarant a vérifié l'identité des bactériophages à l'aide d'une analyse de la séquence du génome complet.
2. Le déclarant n'a pas déterminé la gamme d'hôtes des bactériophages, mais a indiqué qu'ils sont capables d'infecter plusieurs souches de *P. aeruginosa*. On ignore si les bactériophages peuvent infecter d'autres espèces de *Pseudomonas* ou d'autres bactéries.
3. Les résultats de la recherche documentaire interne indiquent que les bactériophages ne devraient pas se répliquer ni provoquer d'infections dans les cellules eucaryotes. Bien que les interactions entre les phages et les cellules eucaryotes puissent entraîner des réponses inflammatoires chez les patients traités par phages, ces réponses ne devraient pas se produire dans la population générale non traitée. Par conséquent, les bactériophages ne devraient pas provoquer d'infections chez les plantes terrestres ou aquatiques, les invertébrés ou les vertébrés, y compris les humains.
4. En tant que phages lytiques et non transducteurs, les organismes déclarés sont incapables d'intégrer leur matériel génétique dans le génome des bactéries hôtes, d'encapsuler des gènes bactériens pour les utiliser dans les phages eux-mêmes ou de les transférer à une autre bactérie.

Cette caractéristique non transductrice limite leur implication dans le transfert génétique horizontal médié par les phages.

5. Les bactériophages sont classés comme agents pathogènes de groupe GR1 pour les animaux et les humains par l'Agence de la santé publique du Canada. D'après les analyses de séquence génomique fournies par le déclarant, les bactériophages ne portent aucun gène de toxine, de virulence ou de résistance aux antibiotiques, ce qui limite encore davantage le risque de transferts génétiques nuisibles.
6. Une étude *in vivo* menée sur des rats présentant des lésions cutanées a montré que l'application cutanée du cocktail de bactériophages n'induisait pas d'effets sur la santé liés au traitement.
7. Aucun rapport d'étude n'est disponible concernant des essais cliniques chez l'humain utilisant ces bactériophages¹. Les informations fournies par le déclarant sur les phages lytiques de *P. aeruginosa* utilisés comme substituts, ainsi que les données publiées sur d'autres utilisations cliniques de phages ciblant *P. aeruginosa*, n'ont pas fait état d'effets indésirables graves chez les patients traités.
8. Il n'existe actuellement aucun traitement antiviral contre les bactériophages. Cependant, il s'agit de phages non-transducteurs dépourvus de la capacité d'induire une infection chez les animaux et les humains, et aucun effet indésirable n'est à craindre dans la population générale.

Exposition

Le risque d'exposition environnementale et d'exposition humaine indirecte lié aux bactériophages 1 et 2 de *Pseudomonas* non modifiés, destinés au traitement des infections chez l'homme, est jugé faible pour l'utilisation déclarée et moyen pour les utilisations potentielles, pour les raisons suivantes :

1. Les bactériophages seront fabriqués, préparés et formulés en tant que produit médicamenteux dans des conditions conformes aux BPF au sein d'un site de Qeen Biotechnologies Inc.
2. Les bactériophages seront fabriqués et transportés à l'état réfrigéré, dans des contenants correctement étiquetés et sécurisés, vers le site clinique afin de traiter un seul patient atteint d'une infection périprothétique des articulations à *P. aeruginosa* multirésistante.
3. Le transport et la manipulation des bactériophages depuis l'installation de fabrication jusqu'au site clinique seront soumis aux réglementations provinciales applicables en matière de transport et de stockage des micro-organismes de catégorie GR1.
4. Le cocktail de phages sera administré au patient désigné par un professionnel de santé dans les conditions de soins contrôlées du site clinique.
5. Le patient recevra une dose unique de bactériophages.
6. Le déclarant a indiqué que le matériel utilisé pour diluer, transférer ou contenir les bactériophages sur le site clinique sera stérilisé à l'autoclave puis éliminé. Étant donné que les bactériophages sont destinés à être utilisés uniquement chez un seul patient dans le cadre d'un

¹ Au Canada, la sécurité, la qualité et l'efficacité des médicaments biologiques pour l'usage humain sont évaluées en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et de son règlement, sous la responsabilité de la Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques de Santé Canada.

traitement de durée limitée, l'exposition de l'environnement et de la population générale à ces bactériophages devrait être minime dans le cadre de l'utilisation prévue.

7. Les bactériophages sont sensibles aux températures et aux pH extrêmes présents dans l'environnement, ainsi qu'aux agents antibactériens agissant sur leur bactérie hôte, car ils ne peuvent se répliquer sans celle-ci.
8. Parmi les autres utilisations potentielles des bactériophages, on pourrait citer leur utilisation sous forme de médicament commercial pour le traitement de toute infection de *P. aeruginosa* chez l'humain, lorsque l'échantillon clinique y est sensible. Leur rejet dans l'environnement ou l'exposition de la population générale pourrait probablement augmenter en raison de leur utilisation commerciale potentielle à grande échelle des bactériophages pour le traitement des infections à *Pseudomonas* chez l'humain.
9. Cependant, en tant que phages d'origine naturelle, ils pourraient déjà être abondants dans les milieux naturels où leurs bactéries hôtes peuvent se développer, indépendamment du rejet potentiel des bactériophages résultant des utilisations prévues ou potentielles.

Les risques liés à l'exposition professionnelle aux souches déclarées ne sont pas pris en compte dans la présente évaluation².

Caractérisation du risque

L'évaluation des risques a tenu compte du faible potentiel de danger et du potentiel moyen d'exposition pour l'environnement et la population générale au Canada (en raison de la possibilité d'utilisations commerciales futures). Sur la base de cette évaluation, les risques pour l'environnement et la santé humaine associés à la fabrication et à l'utilisation des bactériophages 1 et 2 de *Pseudomonas* non modifiés pour le traitement des infections chez l'humain, dans le cadre d'un cocktail de bactériophages destiné au traitement des infections de *P. aeruginosa* chez l'humain au Canada, sont tous deux jugés faibles.

Conclusion de l'évaluation des risques

Rien n'indique que la fabrication et l'utilisation des bactériophages de *Pseudomonas* non modifiés 1 et 2 pour le traitement des infections chez l'humain, dans le cadre d'un cocktail de bactériophages destiné au traitement des infections de *P. aeruginosa* chez l'humain au Canada, présentent un risque d'effets néfastes pour l'environnement ou pour la population générale au Canada. Le risque pour

² La détermination du respect d'un ou de plusieurs critères de l'article 64 de la LCPE repose sur une évaluation des risques potentiels pour l'environnement et/ou la santé humaine liés à l'exposition dans l'environnement général. Pour les êtres humains, cela inclut, sans s'y limiter, l'exposition par voie aérienne, par voie aquatique et par l'utilisation de produits contenant ces substances. Une conclusion en vertu de la LCPE peut ne pas être pertinente pour une évaluation au regard des critères spécifiés dans le Règlement sur les produits dangereux, qui fait partie du cadre réglementaire du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) pour les produits destinés à être utilisés sur le lieu de travail, ni ne l'exclut.

l'environnement et la santé humaine associé aux bactériophages ne semble pas répondre aux critères énoncés aux alinéas 64a), b) ou c) de la LCPE. Aucune autre mesure n'est recommandée.