

Substances nouvelles : résumé de l'évaluation des risques, déclaration de substances nouvelles no 22095

Titre officiel : Substances nouvelles : résumé de l'évaluation des risques, déclaration de substances nouvelles no22095 – Annexe 1 du *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (organismes)* [RRSN (organismes)]

Organisme déclaré : Le virus de l'herpès simplex humain recombinant et réplicatif codant pour des gènes d'origine humaine pour le ligand de la tyrosine kinase 3 de type FMS, l'interleukine-12 à chaîne unique, l'agoniste du cluster de différenciation 40 et l'anticorps dirigé contre la protéine 4 associée aux lymphocytes T cytotoxiques humains (JNJ-87704916)

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

Type d'organisme : Virus

Utilisation : pour importation de JNJ-87704916 pour des essais cliniques chez l'humain visant à traiter les patients adultes atteints de tumeurs solides avancées

Quantité prévue : Confidentielle et ne doit pas être divulguée

Évaluation du niveau des préoccupations :

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

Conclusion de l'évaluation en vertu de l'article 64 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* (LCPE) : Risque faible, substance non soupçonnée d'être toxique.

Mesures recommandées : Aucune.

Dérogation : Demande de renseignements concernant les éléments 5a) (i), 5a) (ii) et 6b) de l'annexe 1 du *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (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 :

Le JNJ-87704916 est un virus herpès simplex de type 1 humain génétiquement modifié, déclaré pour des essais cliniques chez l'humain visant à traiter les patients adultes atteints de tumeurs solides avancées. Il pourrait également être utilisé dans la fabrication et l'intégration à un médicament de thérapie génique commercialisé. Rien ne laisse indiquer un risque d'effets indésirables pour l'environnement ou la

population canadienne découlant des utilisations déclarées ou potentielles. Compte tenu du faible potentiel de danger et de la faible exposition potentielle pour l'environnement et la population canadienne, on ne soupçonne pas que le JNJ-87704916 réponde aux critères des alinéas 64a), b) ou c) de la LCPE. Il a été recommandé d'accepter la dérogation des exigences de renseignements exigées aux sous-alinéas 5a(i), 5a) (ii) et 6b) du RRSN (organismes) en vertu du paragraphe 106(8)a) de la LCPE.

Renseignements généraux

La substance déclarée, JNJ-87704916, est un virus herpès simplex de type 1 (HSV-1) oncolytique génétiquement modifié. Grâce à ces modifications génétiques, le JNJ-87704916 présente une réplication sélective dans les cellules tumorales humaines et une capacité oncolytique accrue lui permettant de détruire préférentiellement les cellules tumorales cancéreuses.

Danger

Le potentiel de risque environnemental et humain du JNJ-87704916 est jugé faible pour les raisons suivantes :

1. À l'instar du virus HSV-1 de type sauvage (TS), l'humain est le seul réservoir du JNJ-87704916. De plus, le JNJ-87704916 ne peut survivre en dehors de l'hôte pendant une période prolongée car il nécessite des conditions physiologiques spécifiques du corps humain pour survivre.
2. JNJ-87704916 est une souche atténuée et génétiquement modifiée du virus HSV-1, qui infecte et détruit préférentiellement les cellules tumorales cancéreuses. Les modifications génétiques sont bien définies et intégrées de manière stable. On ne leur connaît aucune propriété d'agent pathogène ou toxique.
3. La littérature rapporte un nombre limité d'infections à HSV-1 chez certains animaux terrestres tels que les primates, les lapins domestiques, les chinchillas et les hérissons. Cependant, aucune infection par le HSV-1 de souche JNJ-87704916 ou sauvage n'a été rapportée chez les plantes aquatiques, les invertébrés ou les vertébrés, ni chez les plantes ou les invertébrés terrestres.
4. Une recombinaison entre JNJ-87704916 et le HSV-1 ou le HSV-2 sauvage est théoriquement possible. Cependant, elle est peu probable étant donné qu'un virus de type sauvage se réplique dans les tissus sains, tandis que le JNJ-87704916, tel que décrit, est injecté directement dans les cellules tumorales et ne peut donc pas se propager efficacement dans les tissus sains. De plus, en raison de la grande taille du génome d'un tel virus recombinant par rapport à ceux du HSV-1 ou du HSV-2 sauvage, ce virus serait vraisemblablement éliminé.
5. Le déclarant a fourni les données issues d'études précliniques publiées utilisant le JNJ-87704916 chez les vertébrés terrestres. Ces études indiquent que le traitement a été bien toléré et qu'aucun effet indésirable neurologique ou pathologique n'a été rapporté.
6. Les données cliniques disponibles chez l'humain concernant le JNJ-87704916 sont limitées. Cependant, les données issues d'études cliniques réalisées avec un produit commercialisé contenant un organisme substitut (c.-à-d. un HSV-1 atténué modifié pour se répliquer préférentiellement dans les

cellules tumorales humaines) ont démontré un profil de sécurité acceptable chez l'humain. Par conséquent, le JNJ-87704916 devrait présenter un profil de sécurité comparable.

7. Dans le cas peu probable d'une pathogénicité causée par JNJ-87704916, des agents antiviraux disponibles contre le HSV-1 TS, tels que l'acyclovir ou le valacyclovir, pourraient être utilisés.

Les dangers liés aux micro-organismes utilisés en milieu de travail doivent être classés en conséquence dans le cadre du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT)¹.

Exposition

Le potentiel d'exposition environnementale et humaine au JNJ-87704916 est jugé faible pour des raisons suivantes :

1. Le JNJ-87704916 sera importé au Canada dans des conteneurs sécurisés au cours de l'essai clinique pour traiter un maximum de quatre-vingts patients adultes atteints de tumeurs solides avancées.
2. Le JNJ-87704916 sera administré par voie intratumorale aux patients dans des conditions contrôlées, dans des centres de soins de santé, par des professionnels de la santé dûment formés.
3. Les mesures générales de biosécurité en milieu de soins, les plans d'intervention en cas de déversement accidentel et les procédures de traitement des déchets contaminés ont été décrits de manière adéquate par le déclarant. La population générale ne sera donc pas exposée au JNJ-87704916.
4. L'infection et la réplication chez l'hôte, ainsi que la transmission interhumaine subséquente, sont peu probables étant donné que le JNJ-87704916 est incapable de se répliquer dans les cellules non tumorales. De plus, s'il était libéré dans l'environnement, le JNJ-87704916 ne devrait pas survivre en dehors du corps humain. Par conséquent, l'exposition de la population générale et de l'environnement au JNJ-87704916 est improbable.
5. Le JNJ-87704916 est destiné à être utilisé dans le cadre d'essais cliniques chez l'humain pour le traitement de patients adultes atteints de tumeurs solides avancées. Aucune autre utilisation potentielle n'a été identifiée en dehors de sa commercialisation en tant que médicament humain pour des indications thérapeutiques similaires. Étant donné que le JNJ-87704916 ne survit pas en dehors du corps humain, aucune exposition de l'environnement ou de la population générale n'est attendue à la suite des utilisations.
6. Le déclarant n'a pas l'intention de fabriquer le JNJ-87704916 au Canada. Si sa fabrication avait lieu au Canada, l'exposition environnementale et humaine n'augmenterait pas de façon significative, car le JNJ-87704916 ne devrait pas survivre dans l'environnement, en dehors du corps des patients traités.

¹ La détermination du respect d'un ou 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 une exposition dans l'environnement en général. Pour les humains, cela comprend, sans toutefois s'y limiter, l'exposition par l'air, l'eau et l'utilisation de produits contenant les substances. Une conclusion en vertu de la LCPE n'est pas pertinente et n'empêche pas une évaluation selon les critères du Règlement sur les produits dangereux, lequel fait partie du cadre réglementaire du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) pour les produits destinés à un usage en milieu de travail.

Caractérisation des risques

Compte tenu du faible potentiel de danger et de la faible exposition potentielle, les risques pour l'environnement et la santé humaine associés à l'utilisation du JNJ-87704916 comme produit d'immunothérapie dans les essais cliniques humains ou comme produit d'immunothérapie commercial potentiel destiné à être utilisé chez les patients adultes atteints de tumeurs solides avancées sont considérés comme faibles.

Conclusion de l'évaluation des risques

Les données disponibles n'indiquent aucun risque d'effets néfastes sur l'environnement ou la santé humaine liés à l'utilisation du JNJ-87704916 comme produit d'immunothérapie dans le cadre d'essais cliniques chez l'humain ou comme produit d'immunothérapie commercial potentiel destiné aux patients adultes atteints de tumeurs solides avancées. Le risque pour l'environnement et la santé humaine associé au JNJ-87704916 ne semble pas répondre aux critères des alinéas 64a), b) ou c) de la LCPE.