

**Résumé de l'évaluation des risques réalisée en vertu du
Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (organismes)
Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)
EAU-666, 667 et 668 : PROSTVAC-V, F et TBC-FPV**

Décision réglementaire

En vertu de la partie 6 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (1999) (LCPE [1999]) et de son *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (organismes)* [RRSN (O)], le ministre de l'Environnement et le ministre de la Santé ont évalué les renseignements concernant l'organisme déclaré et ont déterminé qu'il n'est pas soupçonné d'être nocif pour l'environnement canadien ni pour la santé humaine aux termes de l'article 64 de la LCPE (1999)¹ lorsqu'il est importé en vue d'être introduit dans l'environnement partout au Canada. Par conséquent, l'importation du PROSTVAC-V, du PROSTVAC-F et du TBC-FPV à cette fin est permise après le 9 août 2012.

Toutefois, conformément à l'article 110 de la LCPE (1999), des avis de nouvelle activité (avis de NAc no EAU 666, 667 et 668) ont été publiés, compte tenu des incertitudes quant aux effets possibles des organismes déclarés sur l'environnement ou la santé humaine qui découlent d'activités non visées par la portée de la présente évaluation. Ces avis de NAc énoncent les renseignements exigés concernant ces activités. Ils ont été publiés le 3 novembre 2012 dans la partie I de la Gazette du Canada, vol. 146, n° 44 et se trouve à l'adresse URL suivante : <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p1/2012/2012-11-03/html/notice-avis-fra.html>. Toute activité non précisée dans les avis peut avoir lieu après le 9 août 2012.

Annexe du RRSN (O) :	1 (fabrication ou importation de micro-organismes en vue de leur introduction dans l'environnement partout au Canada.).
Identification de l'organisme :	PROSTVAC-V (virus de la <i>vaccine</i> modifié), PROSTAC-F (virus de la <i>variole aviaire</i> modifié) et TBC-FPV (vecteur du virus de la <i>variole aviaire</i>).
Déclarant :	BN-ImmunoTherapeutics
Date de la décision :	9 août 2012
Utilisation proposée :	Importation de vaccins recombinants vivants et utilisation de ces derniers dans un essai clinique de phase 3 pour le traitement du cancer de la prostate androgéno-indépendant métastatique

¹ Conformément à l'article 64 de la LCPE (1999), est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à : a) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique; b) mettre en danger ou risquer de mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie; c) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

IDENTIFICATION/HISTORIQUE DE LA SOUCHE/MODIFICATIONS GÉNÉTIQUES

Le déclarant a mis au point trois vaccins : PROSTVAC-V, un vaccin recombinant vivant de la *vaccine*, PROSTVAC-F, un vaccin recombinant vivant de la *variole aviaire* et TBC-FPV, un vecteur du virus vivant de la *variole aviaire*, qui ont été utilisés dans un essai clinique de phase 3, randomisé, mené à double insu et contrôlé par placebo pour le traitement du cancer de la prostate androgéno-indépendant métastatique.

Les vaccins recombinants PROSTVAC-V et F ont été produits par l'insertion d'un fragment d'ADN dans le génome des virus de la *vaccine* et de la *variole aviaire*, respectivement. Le fragment d'ADN est composé de quatre transgènes : l'antigène prostatique spécifique (APS) humain et trois gènes humains (LFA-3, ICAM-1 et B 7.1), qui sont associés à la reconnaissance d'antigène et à une activation du système immunitaire. Le vaccin TBC-FPV est dérivé d'un virus atténué de la *variole aviaire* qui servira de placebo dans l'étude.

Les virus de la *vaccine* et de la *variole aviaire* sont des virus à ADN à double brin qui appartiennent à la sous-famille *Chordopoxvirinae* de la famille *Poxviridae*.

Le vaccin PROSTVAC-V est dérivé de la souche TBC-Wy du virus de la *vaccine*. Wyeth a reçu la matière d'origine de laquelle la souche TBC-Wy tire son origine, soit la souche NYCBH du virus de la *vaccine*, du bureau d'hygiène de New York en 1929.

Le virus de la *variole aviaire* TBC-FPV utilisé pour produire le vaccin PROSTVAC-F a été purifié à partir d'une seule plage et provient d'un vaccin pour la volaille approuvé par l'USDA, POXVAC-TC, fabriqué par Schering-Plough Corporation. Pour produire le POXVAC-TC, Schering-Plough a obtenu en 1953 un vaccin de la *variole aviaire* fabriqué par Vineland Laboratories à l'aide d'un embryon de poulet.

L'identification des micro-organismes déclarés se fondait sur la composition génétique connue des virus de la *vaccine* et de la *variole aviaire* et des transgènes. Les séquences d'ADN et les analyses de restriction du génome complet de PROSTVAC-V et PROSTVAC-F ont été présentées ainsi que les résultats de PCR ciblant des zones précises propres aux organismes déclarés. Le déclarant a également fourni des données sur l'analyse par transfert de Western à l'aide d'anticorps dirigés contre des produits transgéniques et des protéines virales particulières. Ces données ont confirmé leur expression dans les cellules infectées par les vaccins PROSTVAC.

Les modifications génétiques présentent une bonne stabilité, comme l'a confirmé l'analyse des lots des essais de phase 3 des vaccins PROSTVAC-V et PROSTVAC-F. Ces données ont été comparées aux données des essais cliniques de phase 1 et 2 menés avec les vaccins PROSTVAC, indiquant une intégration stable de l'insertion d'ADN. L'alignement des séquences des vaccins PROSTVAC-V et PROSTVAC-F n'a permis de déceler que quelques mutations ponctuelles et paires de bases manquantes dans le génome, mais aucune d'entre elles ne se trouvait dans le fragment d'ADN inséré. Les essais de comparaison supplémentaires confirmant la stabilité du fragment d'ADN inséré dans les vaccins PROSTVAC-V et PROSTVAC-F comprenaient l'analyse par PCR, la cartographie de restriction du génome viral et l'analyse par transfert de

Western et par cytométrie en flux (FACS). Aucune différence importante n'a été observée entre les lots testés.

EXAMEN DES DANGERS

Danger environnemental

La gamme d'hôtes du virus de la *vaccine* est limitée, et on sait que le virus infecte les cellules d'humains et d'autres hôtes vertébrés à sang chaud (incluant les mammifères et les oiseaux) et qu'il se réplique dans celles-ci, mais il n'a pas de réservoir naturel connu. Les publications scientifiques, les études précliniques et les études de toxicité à doses répétées menées avec le PROSTVAC-V dans un modèle murin ou des modèles de singe rhésus ne font mention d'aucun effet indésirable ni d'aucune preuve de toxicité. Le déclarant a montré que chez les souris, les vaccins PROSTVAC-V et PROSTVAC-F induisent une réponse immunitaire contre l'antigène prostatique spécifique (APS). Il est peu probable que la réponse anti-APS entraîne des effets indésirables chez les espèces non humaines, puisque l'APS est propre aux cellules épithéliales prostatiques humaines.

Le virus de la *variole aviaire* provoque une infection cutanée ou diphtérique se propageant lentement chez les poulets, les dindes et les pigeons et, à notre connaissance, ne se réplique pas dans d'autres espèces animales (Bolte *et al.*, 1999; Tripathy and Cunningham, 1984). Le PROSTVAC-F est le dérivé recombinant d'un vaccin pour la volaille approuvé par l'USDA, le POXVAC-TC, qui a fait la preuve de son innocuité. Il a été établi qu'il est atténué et qu'il induit des réactions légères au foyer d'injection chez les poulets. Les études précliniques et les études de toxicité à doses répétées menées avec le PROSTVAC-V ou sa souche apparentée TBC-FPV dans un modèle murin ou des modèles de singe rhésus ne font mention d'aucun effet indésirable ni d'aucune preuve de toxicité. Il en ressort également que les vaccins recombinants fabriqués à partir du virus de la *variole aviaire* contre des agents pathogènes chez les poulets, les dindes, les lapins, les chats, les chiens, les porcs et les bovins étaient sans danger et bien tolérés et protègent contre l'infection (Bublout *et al.* 2006; Swayne *et al.*, 2000; Kyriakis *et al.*, 2009; Taylor *et al.*, 1988).

Il est néanmoins fait mention d'une recombinaison possible entre le virus de la *variole aviaire* (souches de type sauvage et du vaccin) et le rétrovirus aviaire REV (Biswas *et al.*, Hertig *et al.*, 1997). Ces événements de recombinaison pourraient entraîner la production de virus ayant des propriétés nouvelles ou de nouveaux traits de virulence pouvant se retrouver chez les poulets, les dindes et les pigeons.

D'après les renseignements susmentionnés, le risque que le PROSTVAC-V cause un effet nocif sur l'environnement, sur la préservation de celui-ci ou sur sa diversité biologique est donc considéré comme **faible**, tandis que le risque du PROSTVAC-F et du TBC-FPV de causer un effet nocif sur l'environnement, sur sa préservation de celui-ci ou sur sa diversité biologique est considéré comme **faible à moyen**.

Danger pour la santé humaine

Le virus de la *vaccine* a depuis longtemps fait la preuve de son innocuité chez des millions de bénéficiaires au cours des campagnes de vaccination contre la variole amorcées au début des années 2000 parmi le personnel militaire des États-Unis. Le virus faisait partie d'un vaccin appelé Dryvax qui était bien toléré par les bénéficiaires, hormis quelques effets indésirables graves, par exemple vaccine généralisée ou progressive, érythème polymorphe, encéphalite postvaccinale, etc. (Fulginiti *et al.*, 2003; Neff *et al.*, 2008). Le PROSTVAC-V, qui est une forme modifiée du virus de la *vaccine*, a été bien toléré pendant plus de 10 ans chez l'humain, et les données fournies par le déclarant provenant des essais cliniques de phase 1 et 2 ne mentionnaient pas les mêmes effets indésirables graves rapportés avec Dryvax. En outre, l'immunothérapie par PROSTVAC-V et F a induit une immunité cellulaire stimulée par l'APS, ce qui a entraîné une augmentation de la survie des patients atteints du cancer de la prostate androgéno-indépendant métastatique (Gulley *et al.*, 2010). Il est peu probable que cette réponse immunitaire ait des effets indésirables sur l'humain, puisque l'APS est propre aux cellules épithéliales prostatiques et que l'APS a été choisi comme antigène cible, car la prostate est une glande non essentielle.

Le PROSTVAC-F et la souche apparentée TBC-FPV sont des virus de la *variole aviaire* qui ne peuvent pas se répliquer ou compléter leur cycle de vie dans les cellules humaines (Somogyi, 1993). Les publications scientifiques ne signalent pas de cas établissant un lien entre le virus de la *variole aviaire* et une pathogénicité ou des effets indésirables chez l'humain; les études concluent au contraire en l'innocuité de vaccins recombinants similaires fabriqués à partir du virus de la *variole aviaire* pour induire des réponses immunitaires conférant une protection contre les agents pathogènes chez des humains (décrit dans Beukema *et al.*, 2006)). Les données des essais cliniques de phase 1 et 2 ont montré que PROSTVAC-F est bien toléré par les humains et peut être utilisé sans danger chez ces derniers.

Le déclarant a fourni des données à l'appui de la stabilité des transgènes insérés dans PROSTVAC-V et PROSTVAC-F, bien qu'il existe un risque de recombinaison entre les deux virus. Cette recombinaison n'a jamais été observée avec les souches de type sauvage, et les virus ont des hôtes différents et ne sont pas homologues, mais les deux se répliquent dans le cytoplasme et partagent le même fragment d'insertion contenant les mêmes transgènes. La présence de cet ADN homologue pourrait favoriser la recombinaison et possiblement entraîner la production d'une souche de virus ayant une nouvelle virulence, pathogénicité ou persistance.

Par conséquent, l'utilisation de PROSTVAC-V ne devrait pas entraîner d'effets indésirables dans la population générale. Le risque pour la santé humaine a été jugé comme **moyen à faible**.

On ne s'attend pas à ce que PROSTVAC-F et TBC-FPV aient des effets indésirables dans la population générale. Leur risque pour la santé humaine a été jugé comme **faible**.

EXAMEN DES ASPECTS LIÉS À L'EXPOSITION

PROSTVAC-V, PROSTVAC-F et TBC-FPV ont été utilisés dans le cadre d'une étude clinique multicentrique de phase 3 pour le traitement d'environ soixante-dix hommes atteints du cancer de la prostate androgéno-indépendant métastatique. Les vaccins ont été fabriqués à l'extérieur du Canada et confinés pendant le transport et le stockage. Comme toute matière entrée en contact avec les vaccins a été éliminée avec les déchets médicaux infectieux, il est improbable qu'ils soient une source importante d'exposition. Les vaccins PROSTVAC-V, F et TBC-FPV peuvent être introduits dans l'environnement par l'excrétion par des patients immunisés, l'élimination des portions inutilisées du vaccin et contact avec des matières contaminées.

L'essai clinique était conçu de manière, à ce que les patients reçoivent une dose unique de PROSTVAC-V comme primovaccination, suivie d'une série de rappels par PROSTVAC-F pendant six mois, de sorte que les patients ne sont pas restés dans un environnement confiné pour la durée de l'essai. Il y avait donc un risque de propagation de la souche déclarée dans l'environnement. En tant que tel, la transmission secondaire à des espèces de l'environnement, à des personnes à proximité ou à la population générale par contact direct ou indirect avec l'individu vacciné est possible, mais devrait être limitée par des mesures prévues dans le protocole d'étude. Ces mesures comprendraient l'administration sous-cutanée dans un établissement clinique dans des conditions contrôlées, la pose d'un bandage au point d'injection du vaccin pour confiner le vaccin et la formation fournie aux patients et aux fournisseurs de soins de santé afin d'assurer le confinement du vaccin à tous les stades de l'étude.

Selon les données fournies par le déclarant, l'ADN du virus de la *variole aviaire* n'a pas été détecté dans le sang, le plasma, les cellules sanguines, la salive, l'urine ou l'échantillon rectal obtenu par écouvillonnage des patients vaccinés.

Le risque d'exposition environnementale et humaine au PROSTVAC-V, au PROSTVAC-F et au TBC-FPV est donc considéré comme **faible**.

CONCLUSION DE L'ÉVALUATION DES RISQUES/DÉCISION RÉGLEMENTAIRE

En se basant sur les considérations ci-dessus liées aux dangers et à l'exposition, Santé Canada a conclu dans son évaluation des risques que PROSTVAC-V, PROSTVAC-F et TBC-FPV ne sont pas susceptibles d'avoir un effet nocif sur l'environnement ou sur la santé humaine au Canada, aux termes de l'article 64 de la LCPE (1999).

Une évaluation approfondie sera requise si la fabrication des organismes déclarés sort du cadre des lignes directrices de l'Agence de la santé publique du Canada sur la production à grande échelle ou si une modification importante est apportée aux protocoles cliniques pour l'utilisation de vaccins. Afin de répondre à tous les risques associés à ces activités, les vaccins PROSTVAC-V, PROSTVAC-F et TBC-FPV ont été assujettis aux dispositions sur les nouvelles activités (NAc) en vertu du paragraphe 106(3) de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE).

Selon la présente évaluation des risques, la substance est admissible à l'ajout à la Liste intérieure des substances.

DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE

Veillez noter que cette liste de documents de référence est partielle pour des raisons de confidentialité.

Beukema, E.L., Brown, M.P., et Hayball, J.D. (2006). The potential role of fowlpox virus in rational vaccine design. *Expert Rev. Vaccines* 5, 565-577.

Biswas, P.K., Biswas, D., Ahmed, S., Rahman, A. et Debnath, N.C. (2005). A longitudinal study of the incidence of major endemic and epidemic diseases affecting semi-scavenging chickens reared under the Participatory Livestock Development Project areas in Bangladesh. *Avian Pathol.* 34, 303-312.

Bolte, A.L., Meurer, J., et Kaleta, E.F. (1999). Avian host spectrum of avipoxviruses. *Avian Pathol.* 28, 415-432.

Bublot, M., Pritchard, N., Swayne, D.E., Selleck, P., Karaca, K., Suarez, D.L., Audonnet, J.c., et Mickle, T.R (2006). Development and use of fowlpox vectored vaccines for avian influenza. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1081, 193-201.

Fulginiti, V.A, Papier, A, Lane, J.M., Neff, J.M., et Henderson, D.A. (2003 b). Smallpox Vaccination: A Review, Part II. Adverse Events. *Clin. Infect. Dis* 37,251-71.

Gulley, J.L., Arlen, P.M., Madan, R.A, Tsang, K., Pazdur, M.P., Skarupa, L., Jones, J.L., Poole, D.J., Higgins, J.P., Hodge, J.W., *et autres.* (2010). Immunologic and prognostic factors associated with overall survival employing a poxviral based PSA vaccine in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 59, 663-674.

Hertig, C., Coupar, B.E.H., Gould, A.R., et Boyle, D.B. (1997). Field and vaccine strains of Fowlpox virus carry integrated sequences from the avian retrovirus, reticuloendotheliosis virus. *Virology* 235, 367-376.

Kyriakis, C.S., De Vleeschauwer, A., Barbe, F., Bublot, M., et Van Reeth, K (2009). Safety, immunogenicity and efficacy of poxvirus-based vector vaccines expressing the haem agglutinin gene of a highly pathogenic H5N1 avian influenza virus in pigs. *Vaccine* 27,2258-2264.

Neff, J.M., Lane, J.M., Fulginiti, V.A, et Henderson, D.A (2002). Contact de la vaccine — Transmission of de la vaccine From Smallpox Vaccination. *JAMA* 288, 1901-1905.

Somogyi, P., Frazier, J., et Skinner, M.A. (1993). Fowlpox virus host range restriction : gene expression, DNA replication, and morphogenesis in nonpermissive mammalian cells. *Virology* 197, 439-444.

Tripathy, D. et Cunningham, C. (1984). Avian pox. Tiré de M. S. Hofstad (Ed.), *Diseases of poultry* (8^e éd., pp. 524-534). Ames, Iowa, É.-U. : Iowa State University Press.

Swayne, D.E., Garcia, M., Beck, J.R., Kinney, N., et Suarez, D.L. (2000). Protection against diverse highly pathogenic H5 avian influenza viruses in chickens immunized with a recombinant Fowlpox vaccine containing an H5 avian influenza hemagglutinin gene insert. *Vaccine* 18, 1088-1095.