



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UN VIRUS DEL HERPES SIMPLE 1 MODIFICADO GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/23/30)

Título del ensayo

Estudio Fase I de administración intratumoral de JNJ-87704916, un virus oncolítico, en monoterapia y en combinación para tumores sólidos avanzados, del promotor Janssen-Cilag International NV.

Características del ensayo clínico

El medicamento en investigación se administrará por vía intratumoral. El ensayo se realizará en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Hospital Universitario Vall d'Hebrón y en el Hospital Universitario HM Sanchinarro.

Organismo modificado genéticamente

JNJ-87704916 es un virus oncolítico (VO) recombinante basado en el virus del herpes simple 1 (VHS-1) para el tratamiento del cáncer.

El diseño de JNJ-87704916 es un avance basado en el VO VHS-1 desarrollado anteriormente, talimogén laherparepvec (T-VEC, IMLYGIC[®], con autorización de comercialización). Aunque comparte las propiedades de neuroatenuación y replicación preferente en células cancerosas con el talimogene laherparepvec, JNJ-87704916 se ha modificado de tal modo que, además, reduce las respuestas antivíricas innatas y adaptativas que detienen la replicación vírica para permitir una mayor lisis de las células tumorales diana y potencia todas las fases de la respuesta inmunitaria adaptativa frente a las células cancerosas mediante la expresión de múltiples cargas útiles inmunomoduladoras.

La replicación vírica combinada con la expresión de la carga útil provoca la lisis de las células tumorales en un entorno proinflamatorio, con el objetivo de inducir una respuesta inmunitaria antitumoral sistémica en los pacientes con cáncer.

En VHS-1 la proteína de célula infectada (ICP)34.5, expresada del locus γ 34.5, es responsable de la neurovirulencia. La delección del gen γ 34.5 resulta en un virus altamente atenuado. El JNJ-8704916 se introducen además modificaciones para expresar genes silenciosos y genes inmunomoduladores.

Los virus recombinantes se generaron utilizando distintos vectores plasmídicos y posterior transducción de células Vero.

Evaluación del riesgo

-Patogenicidad

El VHS-1 es principalmente un patógeno humano. La transmisión de animal a ser humano o de ser humano a animal solo se produce en raras ocasiones. Las infecciones no humanas por VHS-1 son raras, aunque se han descrito en condiciones naturales en roedores, conejos, erizos y primates no humanos. La enfermedad puede ser mortal en los monos del Nuevo Mundo, los conejos domésticos, la chinchilla y los erizos pigmeos. En condiciones experimentales se ha demostrado que los conejos



son susceptibles al VHS-1, al igual que los roedores. También en condiciones experimentales, las células de marsupiales eran susceptibles al virus, aunque no hay indicios de que el VHS-1 infecte de forma natural a los marsupiales. No existen pruebas de que el VHS-1 infecte a perros, gatos, caballos, vacas u otros animales domésticos comunes en circunstancias naturales, aunque los pueden infectar otros miembros de la familia de los herpesvirus alfa.

La transmisión del VHS se produce principalmente por contacto directo con secreciones infectadas o membranas mucosas/piel con lesiones de pacientes que excretan el virus (incluidos los pacientes asintomáticos). La transmisión del VHS-1 también puede producirse por gotitas respiratorias.

El VHS-1 es un virus con envoltura, por lo que su estabilidad en el medioambiente es bastante limitada. Fuera del anfitrión, solo sobrevive durante cortos periodos de tiempo. Las condiciones ambientales, como la humedad y el tipo de superficie en la que se encuentra el virus, afectarán a los tiempos de supervivencia. Por ejemplo, la supervivencia en superficies inanimadas secas es más larga, con periodos de supervivencia que oscilan entre unas horas y 8 semanas.

Además, el VHS-1 se inactiva fácilmente con disolventes lipídicos. También inactivan el virus los factores físicos como la exposición a valores de pH inferiores a 4, temperaturas superiores a 56 °C durante 30 min, pasteurización (60 °C durante 10 h) y calentamiento por microondas durante 4 min.

El VO VHS está diseñado para replicarse preferentemente en células tumorales, y no en células sanas no malignas, o en menor medida. Esta replicación preferencial del virus para el tumor se produce debido a una menor capacidad del virus diseñado para superar la respuesta celular antivírica del interferón (IFN) de tipo 1. Así pues, dado que la respuesta antivírica celular al IFN se reduce en las células cancerosas en comparación con las sanas, las células cancerosas son más permisivas para la replicación de JNJ-87704916.

El virus oncolítico basado en el VHS-1 está diseñado para liberar 4 transgenes inmunomoduladores con el objetivo de mejorar la respuesta inmune antitumoral en comparación con el VHS-1 natural. No se prevé que las modificaciones genéticas cambien la ruta de transmisión, ya que el vector clínico tiene un tamaño y morfología similar al VHS natural (envuelta de glicoproteínas, matriz, nucleocápside). Ninguna de las modificaciones genéticas afecta a la expresión de las glicoproteínas de superficie. Se espera que la probabilidad de exposición sea menor ya que la ruta de aplicación será diferente a la que ocurre de manera natural en una infección de VHS (cuando se inyecta en un tumor sólido, no se espera que el virus se disperse en cantidades/vías de secreción como lo hace el virus natural en una infección natural).

Dado que el vector clínico tiene una morfología similar al VHS natural, su estabilidad en el medio ambiente tampoco se espera que sea diferente de la del VHS natural.

-Estabilidad

La estabilidad genética del virus en cuanto a la expresión de proteínas, integridad del genoma y citotoxicidad inducida por el virus fueron analizados mediante Western blotting, Southern blotting, ELISA, citotoxicidad inducida por el virus, WGS y secuenciación de Sanger. No se detectaron diferencias en la expresión de la proteína silenciosa y la carga útil inmunomoduladora, ni en la citotoxicidad inducida por el virus. No se detectó pérdida, inserción, delección ni mutación de un solo nucleótido en ninguna secuencia codificante mediante WGS. La estabilidad genética de las secuencias de nucleótidos de las cargas útiles individuales fue evaluada mediante secuenciación de Sanger. La secuencia de ADN correspondiente al ORF y las secuencias flanqueantes de cada carga útil fueron amplificadas por PCR. Los productos de PCR fueron secuenciados mediante el método de Sanger.



-Potencial de recombinación con el virus parental *in vivo* y descripción de posibles recombinantes.

La capacidad del virus modificado genéticamente para desarrollar una recombinación homóloga con el VHS 1 natural podría dar lugar a un intercambio recíproco de información genética. En teoría, se puede generar cualquier combinación en el fondo genético de cualquiera de los virus implicados en la recombinación. Sin embargo, se trataría en gran medida de un intercambio de secuencias naturales procedentes de la cepa Patton natural o de otras cepas del VHS-1 de origen natural. En caso de que se produzca un intercambio de las cargas útiles inmunomoduladoras del virus modificado genéticamente a un VHS-1 natural, o en caso de que el virus modificado genéticamente obtenga el γ 34.5 del VHS natural, existe el riesgo de que aumente la expresión de la carga útil, ya que el virus recombinante se replicará de forma más eficiente. Sin embargo, teniendo en cuenta el gran tamaño del genoma de dicho virus recombinante (en comparación con un VHS-1 natural), es probable que la selección negativa tenga como resultado la eliminación del virus recombinante. En caso necesario, puede iniciarse un tratamiento con aciclovir para eliminar aún más el virus recombinante.

La recombinación del VHS-1 y el VHS-2 durante el cocultivo *in vitro* se describió por primera vez hace más de 40 años y hasta hace poco no se ha informado de la identificación de recombinantes intertípicos de origen natural. La recombinación intertípica parece unidireccional por naturaleza. En resumen, mientras que se ha descubierto que el VHS-2 contiene elementos del VHS-1, hasta hoy no se ha encontrado ningún aislado del VHS-1 que contenga elementos del ADN del VHS-2. Así, el VO VHS-1 podría recombinarse con el VHS-2, de forma similar a lo descrito anteriormente para el VHS-1.

La posibilidad de recombinación entre el OMG y virus distintos del VHS es poco probable. Las diferencias funcionales entre los virus, como las estrategias de replicación vírica, reducen la posibilidad de recombinación entre distintos tipos de virus. Además, las diferencias en los lugares de replicación minimizan el potencial de recombinación con otros virus.

-Biodistribución y excreción del vector clínico (Shedding).

Los estudios en ratones de la biodistribución y la posible excreción del ADN vírico del virus en las heces se realizaron con JNJ-88277891, que es un vector clínico derivado de VHS-1 y arquitectura genética similar a JNJ-87704916, pero con cargas útiles de ratón.

En resumen, los niveles medios de ADN vírico se detectaron principalmente en el tumor y en la sangre, sin diferencias destacables entre una dosis única y dosis repetidas o entre machos y hembras. Además, se detectó ADN vírico en riñón, hígado, corazón, bazo, testículos, ovario, pulmón, ganglios linfáticos y heces.

Los datos de biodistribución preclínica de talimogén laherparepvec/IMLYGIC[®] en ratones muestran la presencia del virus en tejidos similares a los observados con JNJ-88277891. Además, con talimogén laherparepvec/IMLYGIC[®] (pero no con JNJ-88277891) se observó la presencia de ADN vírico en el cerebro y en los ganglios del trigémino en ratones.

Se han publicado datos de excreción de talimogén laherparepvec/IMLYGIC[®] (Andtbacka 2019). Aunque se detectó ADN de talimogén laherparepvec/IMLYGIC[®] en muestras como orina, hisopos de lesiones inyectadas, exterior del apósito, mucosa oral y zona anogenital, solo las de la superficie de las lesiones inyectadas dieron positivo en las pruebas de infecciosidad. Según estos resultados, los autores concluyen que es improbable que talimogén laherparepvec/IMLYGIC[®] se transmita a contactos



estrechos cuando se tiene en cuenta el uso apropiado de apósitos oclusivos, la manipulación adecuada, la administración y los cuidados posteriores a la inyección.

Aún no se dispone de datos sobre la excreción de JNJ-87704916. En el estudio está previsto recoger múltiples hisopos y muestras de orina de cada dos inyecciones de JNJ-87704916 tras el final del tratamiento o hasta que se obtengan 3 puntos de datos consecutivos iguales o inferiores al LDD del ensayo de excreción, lo que sea más largo.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

El vector clínico se conservará en contenedores cerrados en un lugar seguro y controlado. Se recomienda un envase doble (es decir, un envase principal para el vial y un envase externo secundario) con material absorbente entre el envase interno y externo. En todos los casos, el envase y la conservación deben cumplir la legislación nacional.

El transporte interno se realiza en un contenedor cerrado que sea fácil de descontaminar, a prueba de roturas y fugas.

Debe evitarse en todo momento el contacto con la piel, los ojos y las mucosas.

Para la preparación del producto, antes de su administración, resulta muy recomendable el uso de una cabina de bioseguridad. En caso de que no se disponga de una cabina de bioseguridad para la preparación, se deberá utilizar indumentaria de protección adicional. Se deberá utilizar como mínimo una bata de laboratorio y guantes y, cuando no se pueda utilizar una cabina de bioseguridad durante la preparación, se deberá usar además gafas de seguridad o una pantalla facial.

Al administrar el producto, el personal médico debe llevar una bata protectora o de laboratorio, guantes, gafas de seguridad o una pantalla facial.

Como medidas de desinfección tras la administración del producto o en caso de vertido accidental se utilizarán desinfectantes validados adecuados apropiados para virus con envoltura y siguiendo los procedimientos del centro.

En caso de exposición accidental, la zona afectada debe lavarse, limpiarse y desinfectarse siempre que sea posible.

El transporte de las muestras se realizará siempre en contenedores cerrados para evitar riesgos de diseminación en caso de derrame accidental.

Todo el material desechable que haya estado en contacto con el producto durante la preparación y la administración, los restos del producto, así como los residuos del muestreo y del procesamiento de muestras, se eliminarán como residuos con riesgo biológico de acuerdo con la legislación.

El documento de información al paciente recoge las medidas para evitar la diseminación del OMG.

En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB) y al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG).



CONCLUSIÓN: Se considera que en el estado actual de conocimientos y con las medidas de uso propuestas, este ensayo clínico no supone un riesgo significativo para la salud humana, la salud animal y/o el medio ambiente.

Una vez concluido el ensayo, se remitirá un informe de resultados del mismo al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB), siguiendo el modelo de informe de resultados elaborado por la CNB, que se encuentra disponible en la [web del MITECO](#). En este informe se deberá incluir información sobre las posibles incidencias, si las hubiera. La remisión de esta información será condición indispensable para la concesión de futuras autorizaciones de ensayos con organismos modificados genéticamente.

Madrid a 30 de enero de 2024