



## EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UN HERPESVIRUS SIMPLE DE TIPO 1 (VHS-1) MODIFICADO GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/14/08)

### **Título del ensayo:**

Ensayo clínico de fase 2, multicéntrico, aleatorizado y abierto con el recombinante Talimogene laherparepvec para el tratamiento neoadyuvante más cirugía del melanoma reseccable en estadio IIIB, IIIC o IVM1a, de la empresa Amgen.

### **Características del ensayo:**

Amgen Limited, UK (representante legal en la UE del promotor del estudio Amgen Inc.) presenta una solicitud para realizar un ensayo de investigación con el medicamento recombinante Talimogene laherparepvec. El objetivo de la liberación es realizar un estudio de fase 2, multicéntrico, aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia de talimogene laherparepvec como un tratamiento neoadyuvante tras cirugía frente a solo cirugía en sujetos con melanoma reseccable en estadio IIIB, IIIC o IVM1a.

En este caso, este ensayo clínico se realizará en cuatro hospitales: el Hospital Clinic i Provincial de Barcelona, la Clínica Universitaria de Navarra, el Hospital 12 de Octubre y el Hospital Gregorio Marañón, estos dos últimos en Madrid.

Se suministrarán viales con 1,15 ml. de talimogene laherparepvec a las farmacias de los centros de estudio en dos concentraciones:  $10^6$  UFP/ml o  $10^8$  UFP/ml. El volumen máximo de talimogene laherparepvec administrado a cualquier dosis es de 4,0 ml. para cualquier lesión individual. La dosis máxima para cualquier tratamiento individual es de 4,0 ml.

Amgen se encargará de suministrar el producto directamente al centro del estudio y se crearán registros adecuados y se realizarán seguimientos de los envíos de acuerdo con las normas de buena práctica clínica (BPC). Talimogene laherparepvec será administrado por un profesional sanitario cualificado y se suministrará en forma de líquido congelado estéril en viales de un solo uso, sin conservantes, en un vial de resina plástica de polímero de olefina cíclica (PCO) con un tapón de elastómero y un cierre de aluminio con tapa de protección tipo flip-off.

La duración global estimada de este estudio fase 2 es de aproximadamente 7 años. La duración del tratamiento con talimogene laherparepvec será aproximadamente de 12 semanas tras la resección quirúrgica de la(s) lesión(es) del melanoma.

### **Características del OMG:**

Talimogene laherparepvec es un virus herpes simple tipo 1 (VHS)-1 apto para la replicación que se ha modificado genéticamente para que no sea patógeno y que se utilizará en el tratamiento de tumores sólidos.



El resultado que se pretende obtener con la modificación es suprimir funcionalmente (delecionar) las dos copias del gen ICP34.5 y el gen ICP47 del esqueleto vírico del VHS-1 no mutado (cepa JS1) e insertar un casete de expresión que codifica el gen del factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos humano (hGM-CSF) en ambas regiones del gen ICP34.5.

El casete de expresión del hGM-CSF contiene un promotor inmediato-temprano del citomegalovirus humano (hCMV IE), el gen del hGM-CSF y una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovino (bGH polyA).

La estrategia terapéutica prevista es producir un efecto oncolítico directo mediante replicación del virus dentro del tumor y la inducción de una respuesta inmune antitumoral, mejorada por la expresión local del hGM-CSF.

## **Identificación de riesgos potenciales**

### **1) Estabilidad genética:**

Se ha demostrado la estabilidad genética de talimogene laherparepvec en aislamiento (es decir, en ausencia de una cepa coinfectante diferente del VHS-1). Se espera que talimogene laherparepvec tenga la misma estabilidad genética que el VHS-1 no mutado, es decir, que sea estable en aislamiento pero que tenga un potencial de recombinación similar al de otros virus del VHS-1 si infectan simultáneamente la misma célula (humana).

Una variante genética de aparición espontánea de talimogene laherparepvec requeriría un acontecimiento de recombinación inicial que llevara a crear una variante genética propia. Es poco probable que un virus no mutado se encuentre en el mismo tejido que talimogene laherparepvec, ya que este último se inyecta directamente en las células tumorales y no puede propagarse eficazmente por el tejido normal, mientras que el VHS-1 preexistente se encuentra en los tejidos de la mucosa o en los ganglios neuronales del paciente. La posibilidad de crear variantes genéticas estables con características imprevistas también se minimiza gracias al diseño de la construcción genética de talimogene laherparepvec.

### **2) Patogenicidad:**

El virus del herpes simple de tipo 1 se clasifica en el grupo de riesgo 2 de conformidad con la Directiva 2000/54/CE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo.

Talimogene laherparepvec es una versión desactivada del VHS-1, modificada de modo a que la replicación está significativamente atenuada en las células normales. La supresión funcional del ICP34.5 en talimogene laherparepvec reduce significativamente la virulencia en comparación con el VHS-1 no



mutado. Al igual que con el VHS-1 no mutado, no se sabe si coloniza otras especies ni si existen otras especies conocidas que sean portadoras o vectores en condiciones naturales.

### **3) Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación:**

El virus parental (VHS-1) es un patógeno exclusivo de los seres humanos y las modificaciones genéticas introducidas en la construcción de talimogene laherparepvec no afectan a la gama de huéspedes, pero atenúan su capacidad de replicación en las células normales mediante la supresión funcional del ICP34.5.

Por tanto, la diseminación solo se puede producir entre seres humanos. No obstante, está previsto que la supresión del gen ICP34.5 del VHS-1 permita solo una replicación tumoral selectiva y una replicación limitada o no vírica en los tejidos normales. Por tanto, talimogene laherparepvec se atenúa significativamente en las células normales y por consiguiente, la toxicidad mediada por virus es probable que sea mínima.

En el caso poco probable de que talimogene laherparepvec se transmita a un receptor humano no deseado, el paciente afectado puede tratarse con tratamientos antivíricos aprobados, como aciclovir, si está clínicamente indicado para aliviar los síntomas de la infección primaria y las posibles recurrencias. Además, se mitigarán nuevas propagaciones del virus con materiales educativos que permitan tomar conciencia de la infección y conocer las medidas de prevención que se pueden adoptar para prevenir la transmisión a las personas cercanas.

### **4) Efectos sobre la salud humana, otros organismos no diana y el medio ambiente**

Dado que el organismo parental es un patógeno exclusivo de los seres humanos sin vector conocido, no se esperan efectos sobre organismos no diana y sobre el medio ambiente.

La probabilidad de esta reversión se considera baja, ya que requeriría un intercambio genético mediante recombinación homóloga con el VHS-1 no mutado, lo que solo puede ocurrir si las células humanas se infectaron simultáneamente con el VHS-1 no mutado y talimogene laherparepvec.

### **5) Seguimiento**

Se realizará un seguimiento de los efectos directos e indirectos de talimogene laherparepvec en los sujetos mediante las evaluaciones clínicas que se definen en el protocolo del ensayo clínico y según la práctica estándar de farmacovigilancia.

Tras el tratamiento el seguimiento ocurrirá cada 3 meses ( $\pm$  30 días) durante 3 años tras la visita de seguimiento de seguridad y después cada 6 meses ( $\pm$  30 días) hasta la muerte, a sujetos que retiren el consentimiento, o hasta 5 años después de que se haya incluido el último sujeto en el estudio, lo que ocurra antes. También está previsto un seguimiento de los posibles contactos de los pacientes y del personal sanitario implicado en el ensayo.



## 6) Control y tratamiento de residuos

Se realizará un seguimiento mientras el sujeto participe en el estudio, incluido un período de seguimiento de seguridad, tal como se define en el protocolo del estudio, tras la interrupción permanente del estudio, y evaluaciones clínicas también de acuerdo con el programa predefinido en el protocolo. En cada visita, se preguntará al sujeto si conoce cualquier posible exposición o acontecimiento que se haya podido producir entre sus contactos cercanos.

En los hospitales donde se lleve a cabo el ensayo clínico, se seguirán las precauciones de manipulación recomendadas al administrador del producto o en caso de derramamientos y roturas accidentales. Además, las superficies de trabajo deben descontaminarse con un desinfectante químico con capacidad viricida tras la preparación y la administración de talimogene laherparepvec.

Los residuos generados por la administración del producto se gestionarán de conformidad con la práctica estándar sobre eliminación de residuos médicos. Se distribuirá un folleto informativo que se proporciona a cada sujeto indicando que los vendajes sucios deben desecharse por medio del centro de estudio en su próxima visita programada. Se proporcionará al sujeto más vendajes, guantes desechables y bolsas con cierre e instrucciones específicas que se deben seguir para minimizar el riesgo de exposición accidental en el medio ambiente.

**En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Comisión Nacional de Bioseguridad.**

**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 concluidos los ensayos, se remitirá un **informe de resultados** de los mismos al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad. 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 11 de diciembre de 2014