



**EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE
DE UN HERPESVIRUS SIMPLE DE TIPO 1 MODIFICADO GENÉTICAMENTE
(Notificación B/ES/15/07)**

Título del ensayo

Ensayo clínico en fase 1, abierto, multicéntrico de un solo grupo de tratamiento para evaluar la seguridad de talimogene laherparevec inyectado en tumores hepáticos 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 estudio en fase 1 abierto, multicéntrico para evaluar la seguridad de talimogene laherparevec cáncer hepático.

Se prevé que participen en este protocolo los siguientes centros en España: Hospital Universitario Madrid Sanchinarro, Hospital Clínic i provincial de Barcelona, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Un total de 9 pacientes serán reclutados en el estudio propuesto en España.

La duración global del estudio es aproximadamente de 6 años. La duración promedia del tratamiento es de aproximadamente 32 meses. Debido al mecanismo de acción la administración debe continuar durante 6 meses desde el momento de la dosis inicial, siempre que el sujeto no muestre evidencia de un deterioro clínicamente significativo de su estado de salud que requiere la interrupción del tratamiento y sea capaz de tolerar el tratamiento.

Se suministrarán viales con 1,15 ml a las farmacias de los centros de estudio en dos concentraciones 10^6 UFC/ml o 10^8 UFC/ml. El volumen máximo administrado a cualquier dosis es de 8,0 ml para cualquier lesión individual. Talimogene laherparevec se administrará mediante una inyección intralesional en los tumores cutáneos, subcutáneos y nodulares con o sin ayuda de guía ecográfica.

Se hará un seguimiento de la seguridad de los sujetos durante aproximadamente 30 (+ 7) días después de recibir la última dosis de talimogene laherparevec y de la supervivencia aproximadamente cada 12 semanas (\pm 28 días) hasta aproximadamente 24 meses después de la fecha de inclusión del último sujeto.



Amgen llevará a cabo un programa de vigilancia para ayudar a evaluar cualquier riesgo potencial para terceros tras el tratamiento de los sujetos con talimogene laherparepvec.

Características del OMG

Virus del herpes simple Tipo 1 (virus ADN). La cepa parental del VHS-1 utilizada en la construcción de talimogene laherparepvec es la JS1, cepa aislada de un individuo sano.

Se suprimen funcionalmente los genes víricos ICP34.5 e ICP47 y se inserta el gen humano del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF).

- La proteína ICP34.5 del VHS-1 fomenta la neurovirulencia, ya que permite que el virus se replique en células no divisibles como las neuronas. Ambas copias del ICP34.5 se suprimen funcionalmente de talimogene laherparepvec para evitar que el virus se replique de forma eficaz en las células no divisibles.
- La función del ICP47 es bloquear la presentación de antígenos a las moléculas de clase I y II del complejo mayor de histocompatibilidad mediante el bloqueo del transportador asociado con el procesamiento I y II de los antígenos. La ICP47 se suprime de talimogene laherparepvec para mejorar la presentación de los antígenos víricos y tumorales tras la replicación vírica específica del tumor y así mejorar cualquier respuesta inmune antitumoral. Esta supresión permite también el aumento de la expresión del gen US11 (el US11 pasa a estar controlado por las secuencias reguladoras del ICP47, lo que hace que se exprese como un gen inmediato-temprano), promoviendo el crecimiento del virus en las células cancerígenas sin disminuir la selectividad del tumor.
- El virus contiene la secuencia de codificación del GM-CSF humano, una citocina pleiotrópica que participa en la estimulación de las respuestas inmunes celulares al promover la generación de células dendríticas a partir de los monocitos sanguíneos.

Identificación de riesgos potenciales

-Estabilidad genética, reversión, potencial de integración y latencia

- 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.



Se ha demostrado la estabilidad genética de talimogene laherparepvec en aislamiento, es decir, en ausencia de una cepa coinfectante diferente del VHS-1.

Una variante genética de aparición espontánea de talimogene laherparepvec requeriría un acontecimiento de recombinación inicial que llevará a crear una variante genética propia. Es poco probable que en los sujetos 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.

- La presión selectiva sobre talimogene laherparepvec causará una reversión al tipo no mutado, ya que ambas supresiones genéticas (ICP34.5 e ICP47) limitan la replicación y la supervivencia de talimogene laherparepvec en sus especies huéspedes.

La probabilidad de esta reversión a no mutado se considera todavía 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.

- El ADN vírico del VHS-1 no mutado circulariza como un episoma extracromosómico y no se integra en el genoma de la célula huésped. La capacidad del genoma del VHS-1 de circularizar no requiere secuencias de repetición del terminal vírico, síntesis de ninguna proteína vírica ni replicación vírica. Por tanto, se espera que la eficacia y la cinética de la circularización de talimogene laherparepvec sean las mismas que las del VHS-1 no mutado, sin integración en el genoma de la célula huésped.

- Ninguna de las modificaciones genéticas realizadas en talimogene laherparepvec impide que entre en estado de latencia o que, posteriormente, se reactive. Sin embargo, como la supresión del ICP34.5 reduce drásticamente la capacidad del virus de replicarse en tejidos normales en general y también reduce en gran medida la neurovirulencia, si talimogene laherparepvec entra en estado de latencia en las células nerviosas y se vuelve a activar, no se esperan signos/síntomas clínicos de infección viral. Para observar algún signo o síntoma clínico, la replicación debería tener lugar en el tejido huésped normal, es decir, tejido no tumoral.



En una revisión de los estudios de biodistribución/toxicidad disponibles se confirmó la baja persistencia del virus en los tejidos, incluido el sistema nervioso central (SNC), y no se notificaron signos clínicos o histopatología indicativa de replicación en los tejidos normales ni neurovirulencia asociada a talimogene laherparepvec en ningún estudio.

En los pacientes tratados hasta ahora no se han producido casos clínicos que documenten una infección vírica latente de talimogene laherparepvec.

-Patogenicidad

El virus del herpes simple de tipo 1 se clasifica en el grupo de riesgo 2 de la Unión Europea (UE) 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 no patógena del VHS-1, modificada para que la replicación se produzca de forma selectiva en las células tumorales de la población humana objetivo, por lo que es autolimitante.

-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.

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 (el gen timidina-cinasa del VHS permanece intacto, lo que hace que talimogene laherparepvec sea susceptible a agentes antivíricos como aciclovir), si está clínicamente indicado, para aliviar los síntomas de la infección primaria y las posibles recurrencias.

- Se ha investigado la biodistribución y propagación de talimogene laherparepvec administrado intralesionalmente en varios estudios clínicos en varios tipos de tumores. El ADN de talimogene laherparepvec fue detectado por PCR en sangre en el 30% de los pacientes y en orina en el 20% de los pacientes en todos los estudios y se han observado patrones similares de propagación en todos los tipos de tumores. Este número es típico de las infecciones clínicas por VHS; las muestras de sangre y orina fueron negativas pasadas 2 semanas tras la inyección. El tiempo más prolongado en el que se ha detectado ADN en la sangre u orina de cualquier paciente en cualquier estudio fue después



de una semana del tratamiento. Aproximadamente el 11% de los pacientes examinados estaban propagando virus vivos, tal como se detectó en las muestras tomadas en la zona de inyección de talimogene laherparepvec. El tiempo más prolongado en el que se han detectado virus vivos en las muestras de la zona de inyección fue pasadas 2 semanas tras la inyección.

Dado el bajo nivel de propagación del virus observado y el carácter atenuado de talimogene laherparepvec, la probabilidad de infección persistente o sistémica de los contactos personales de los pacientes y el personal sanitario se considera bajo. Si esto llegara a ocurrir, no se espera que se evidencie ninguna manifestación clínica significativa, ya que no se han observado efectos en el tejido no tumoral en los pacientes tratados con talimogene laherparepvec.

- Hasta la fecha, se han notificado cuatro incidentes relacionados con la exposición accidental a talimogene laherparepvec o a su equivalente murino. Salvo en un incidente ocurrido por pinchazo con aguja, que causó una herida parecida a un panadizo herpético en la zona de punción del dedo, en el resto no aparecieron signos ni síntomas relacionados con la exposición.

No se ha tenido conocimiento de que talimogene laherparepvec se haya transmitido a las personas con las que han estado en contacto los pacientes, al personal hospitalario ni a otros profesionales médicos.

-Efecto 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.

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.

Fuera del huésped, el VHS-1 no mutado es un virus envuelto que es sensible y que se inactiva rápidamente por medios físicos (deshidratación, calor, pH bajo) y químicos (disolventes lipídicos y detergentes suaves). Las modificaciones genéticas realizadas durante la construcción de talimogene laherparepvec no afectan a su capacidad de supervivencia fuera del organismo huésped ni a su sensibilidad a la inactivación física o química.

La supresión funcional del ICP34.5 en talimogene laherparepvec reduce significativamente la virulencia en comparación con el VHS-1 no mutado. Por tanto, talimogene laherparepvec se atenúa significativamente en las células normales. Por consiguiente, la toxicidad mediada por virus es probable que sea mínima.



-Control y tratamiento de residuos

Los centros que participan en el estudio se evaluarán minuciosamente antes de iniciar el ensayo para garantizar que las instalaciones sean adecuadas para almacenar y administrar talimogene laherparepvec, así como para recoger y almacenar muestras humanas. Además, todo el personal del centro clínico que manipule o administre talimogene laherparepvec recibirá formación de conformidad con el protocolo del estudio y toda la documentación de apoyo, incluido el MIPI.

Talimogene laherparepvec es suministrado en forma de líquido congelado, estéril, 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. Antes de su administración, el producto se conservará en un congelador seguro y a una temperatura controlada de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ o inferior en la farmacia o en otro lugar seguro apropiado.

Gracias al carácter atenuado del organismo modificado y a las mínimas manipulaciones necesarias para extraer la dosis de un vial con una jeringa (con aerosol potencial poco probable desde el espacio muerto de la aguja), no se considera necesario realizar el procedimiento de preparación en una cabina de bioseguridad. Asimismo, no es necesario adoptar precauciones adicionales al administrar el producto mediante una inyección intralesional. Por tanto, las medidas de protección del trabajador recomendadas para preparar y administrar talimogene laherparepvec normalmente coinciden con las recomendadas internacionalmente para manipular organismos con un nivel de bioseguridad 1 o 2 en un contexto de investigación.

Una vez realizado el procedimiento de inyección, las zonas de inyección se cubrirán con un vendaje oclusivo antes de que los sujetos abandonen las instalaciones del ensayo clínico. El vendaje oclusivo debe cubrir la zona de inyección durante 1 semana.

Dada la naturaleza de la administración del producto directamente en los tumores del sujeto, el uso de un vendaje oclusivo para proporcionar una barrera física contra la fuga de virus y la ausencia o los bajos niveles de propagación observados, el riesgo de exposición a talimogene laherparepvec para el personal del centro de estudio que atiende al sujeto y para su familia al regresar a casa es mínimo.

En todos los envíos se adjunta la hoja de datos de seguridad de talimogene laherparepvec “Safety Data Sheet” que incluye instrucciones sobre la manipulación, eliminación de residuos y recomendaciones en caso de derrame del producto.



Además, en la “Hoja de información para los profesionales sanitarios que trabajan con talimogene laherparepvec o están posiblemente expuestos a talimogene laherparepvec” que Amgen proporciona a cada centro de estudio, se recogen las precauciones de uso en relación con la exposición laboral accidental, exposición de individuos no tratados y derramamientos accidentales.

En cuanto a las precauciones que deben adoptar los cuidadores y familiares se recogen en la “Hoja de información para cuidadores, familiares u otras personas cercanas de los participantes tratados con talimogene laherparepvec en el ensayo clínico”.

En las “Instrucciones para el sujeto sobre cómo tratar la zona de inyección” y en la “Hoja de información al paciente y consentimiento informado” que Amgen suministra a los pacientes se informa de las medidas a adoptar por el paciente para tratar la zona de inyección indicando que el vendaje que se cambie se introduzca en una bolsa de plástico que, una vez sellada, se tire a la basura como residuos domésticos o se devuelva al centro de estudio para su eliminación.

La CNB considera que, como medida de precaución para evitar una posible diseminación del OMG en el medio ambiente, se debería inactivar el OMG añadiendo hipoclorito sódico a la bolsa que contiene el vendaje y que el paciente va a eliminar como basura urbana.

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 1 de diciembre de 2015