



**EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE
DE CÉLULAS MESENQUIMALES ALOGÉNICAS PORTADORAS DE UN ADENOVIRUS
MODIFICADO GENÉTICAMENTE
(Notificación B/ES/20/09)**

Título del ensayo

Ensayo clínico de la viabilidad de la combinación de Alo-Celyvir con quimioterapia y radioterapia para el tratamiento de niños y adolescentes con tumores sólidos extra-craniales en recaída o refractarios, de la Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

En el ensayo clínico se utilizará el mismo organismo modificado genéticamente (OMG) que en los ensayos B/ES/11/27 y B/ES/12/17, autorizados con fecha 6 de julio de 2011 y 18 de junio de 2012, respectivamente.

En el ensayo clínico B/ES/11/27 se utilizó el OMG ICOVIR-5, un adenovirus oncolítico derivado de Ad5, que se administró de forma intravenosa en pacientes con melanoma. En el ensayo B/ES/12/17 el medicamento CELYVIR consiste en células mesenquimales autólogas infectadas con ICOVIR-5.

Características del ensayo

El período de liberación propuesto es de abril 2020 a diciembre 2022.

En el ensayo clínico participará el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

La dosis elegida para este ensayo es de $0,5 \times 10^6$ células por kilo de peso del paciente y dosis, cada célula contendrá 2×10^4 partículas virales. Por tanto, un niño de 20 kilos recibirá 10^{11} partículas virales por dosis.

Organismo Genéticamente Modificado

Alo-Celyvir son células mesenquimales alogénicas infectada con ICOVIR-5. ICOVIR-5 (HAd5-DM-E2F-K- Δ 24-RGD) es un adenovirus oncolítico derivado de Ad5.

El genoma de ICOVIR5 contiene diversas modificaciones que le confieren capacidad de replicación selectiva en células tumorales en las que la ruta de retinoblastoma/E2F se encuentra desregulada. ICOVIR5 incluye las siguientes modificaciones:

- La sustitución de parte de promotor endógeno de E1A por el promotor E2F-1 para controlar la expresión de la proteína viral E1A.
- La presencia de una deleción de 8 aminoácidos en el dominio de unión de E1A con pRb (deleción Δ 24). La mutación Δ 24 en E1A impide que esta proteína se una a pRb y se libere el factor de transcripción E2F del complejo pRb-E2F. La liberación de E2F es necesaria para la expresión del resto de genes virales. Por dicho motivo, estos virus se replican selectivamente en células tumorales pues en ellas la ruta de retinoblastoma está alterada. La alteración de la vía de RB con la consecuente presencia de E2F libre es una característica general de todos los tumores. En la célula tumoral la proteína del retinoblastoma (pRb) o bien no se expresa o bien no se une a E2F por estar hiperfosforilada. La hiperfosforilación de pRb se produce por la



sobreexpresión de quinasas dependientes de ciclinas (CDK4) o la ausencia de sus inhibidores (p16, p21, p27 o p53)

- La inserción de una secuencia “aislante” (DM) precediendo el promotor. Para conseguir una mayor fidelidad del promotor de E2F1 en el genoma viral.
- La inserción de una secuencia kozak en el codón de inicio de E1A (K) que facilita el reconocimiento del ARN mensajero del gen que lo incluye por parte del ribosoma eucariótico, optimizando la traducción de la proteína codificada.
- La inserción del tripéptido RGD en la fibra viral, es una secuencia que se une con altísima afinidad a diferentes tipos de integrinas presentes en la superficie de las células de mamíferos, incluidas las humanas

Para generar el virus de replicación condicional ICOVIR-5, se transfectaron células HEK293 con un plásmido portador de todas las modificaciones.

El conjunto de alteraciones incluidas en el genoma de ICOVIR-5 consiguen que la replicación del virus quede restringida a células tumorales (con niveles de E2F-1 altos). Además, consiguen también restringir la expresión de las proteínas virales a las células constituyentes del tumor, con lo cual el virus puede ser administrado sistémicamente sin que dé lugar a toxicidad hepática.

Identificación de riesgos potenciales

Los informes de evaluación del riesgo de los ensayos clínicos B/ES/11/27 y B/ES/12/17 están disponibles en la página Web del Ministerio para la Transición Ecológica y Reto Demográfico.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

Alo-Celyvir se envasa en un bote estéril de polietileno de baja densidad con cápsula hermética con dos vías de administración independientes y exenta de látex. El bote se introduce en una bolsa estéril cerrada que se introduce en una maleta isotérmica cerrada con aislamiento térmico para el transporte desde el lugar de almacenamiento al de administración.

El medicamento se entregará a pie de cama directamente por personal de enfermería previamente formado y autorizado para infundirlo a los sujetos participantes en el ensayo clínico.

El producto no requiere ninguna manipulación de acondicionamiento posterior.

El transporte de muestras de los pacientes a los que se ha administrado el producto se realizará por personal entrenado del centro. Además, la recogida del material biológico (sangre venosa periférica) se realizará en sistemas de tubos con anticoagulante y llenado directo por vacío que se introducirán en bolsas con cierre hermético.

Después de la administración, el envase del medicamento y todo el material utilizado será destruido como residuo biosanitario especial.

Información al paciente

Tienen en cuenta los resultados con ICOVIR-5 administrados sistémicamente se sabe que se puede producir liberación de virus a través de la orina, saliva y posiblemente esputo hasta el día 14 post-administración y especialmente a las dosis más altas ($> 2 \times 10^{12}$ partículas virales/paciente). Esto es posible dado el estado relativamente inmunocomprometido de los pacientes de cáncer, que presentan una respuesta adaptativa más lenta.



En el documento para el paciente se incluyen una serie de 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). 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, 4 de noviembre de 2020