



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UN ADENOVIRUS MODIFICADO GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/23/06)

Título del ensayo

Estudio en fase II abierto, de dos partes, de exploración de dosis y ampliación múltiple, de ONCOS-102 en combinación con nuevos fármacos antineoplásicos de inmunoterapia en pacientes con melanoma cutáneo irreseccable o metastásico resistente al tratamiento contra PD-(L)1, del promotor Targovax Oy.

Características del organismo modificado genéticamente

ONCOS-102 es un adenovirus humano basado en el serotipo 5, oncolítico, modificado genéticamente y capaz de replicarse.

ONCOS-102 cuenta con las siguientes modificaciones que difieren del genoma del Ad5: una delección de 24 pares de bases (pb) en el gen E1A, una delección en E3, una inserción del transgén que codifica la proteína del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos humanos (GM-CSF) en la región E3 y una sustitución de la fibra del serotipo 5 por el extremo de la fibra del serotipo 3, lo que permite que el virus entre en las células a través del receptor del serotipo 3 (expresado frecuentemente en gran cantidad en las células tumorales), en lugar del receptor del serotipo 5 (regulado frecuentemente a la baja en tumores avanzados).

El ONCOS-102 se generó y amplificó utilizando técnicas estándar de preparación de adenovirus. Se construyó un plásmido quimérico y se recombinó con un vector de lanzadera que contenía una delección de 24 pares de bases en E1A.

Se creó un vector de clonación de la región E3 que incluía una delección de 965 pares de bases en la región E3 para introducir el gen GM-CSF humano. El ADNc que codifica el GM-CSF humano se amplificó e introdujo en este vector. Se generó por recombinación homóloga entre el vector lanzadera y el vector de clonación dando lugar a otro que incorporaba el genoma completo de ONCOS-102 en un esqueleto bacteriano. Esto hizo posible la replicación del genoma viral como una parte del plásmido circular en las células bacterianas.

Todas las fases de clonación se confirmaron mediante PCR, digestión con enzimas de restricción y secuenciación.

El genoma de ONCOS-102 se liberó del esqueleto bacteriano por digestión y se transfectó en las células A549 para su posterior amplificación y rescate. La digestión liberó las repeticiones terminales invertidas (ITR) izquierda y derecha, y dio lugar a un genoma vírico lineal que se utilizó para producir un virus funcional en una línea celular de cáncer de pulmón humano A549.

El ONCOS-102 se produce en células anfitrionas A549 para garantizar la estabilidad genética y la seguridad del virus. A549 es una línea celular de carcinoma pulmonar humano. Ninguna delección génica de ONCOS-102 requiere complementación para el crecimiento en cultivo celular, y la línea celular A549 no posee ninguna secuencia adenovírica; por lo tanto, la recombinación genómica durante el proceso de fabricación es muy poco probable.



Características del ensayo

ONCOS-102 se administrará en monoterapia o en combinación con balstilimab durante el tiempo que el paciente esté obteniendo un beneficio terapéutico y hasta un máximo de 24 meses de tratamiento. Se administrarán dosis de $1,0 \times 10^{12}$ o $3,0 \times 10^{11}$ partículas de virus [PV]/dosis mediante inyección intratumoral [IT] los días 1, 4, 8, 15 y 22 (semana 4) y, a partir de entonces, cada 3 semanas durante un máximo de 24 meses.

En el ensayo participarán el Hospital Universitario Virgen Macarena, el Hospital Vall d'Hebron, y la Clínica Universidad de Navarra.

Evaluación del riesgo. Identificación de riesgos potenciales.

En el ensayo clínico se utilizará el mismo organismo modificado genéticamente que en el ensayo B/ES/16/04 autorizado el 21/04/2016.

-Biodistribución y excreción del vector clínico (Shedding).

Se dispone de datos de diseminación de 4 ensayos y se ha analizado la presencia de partículas víricas infecciosas de ONCOS-102 en muestras de orina, frotis bucales/saliva, heces y frotis en el lugar de la inyección. Las muestras de diseminación se analizan utilizando dos métodos diferentes: 1) cultivo celular vírico para investigar presencia de partículas víricas infecciosas en la muestra, y 2) PCR cuantitativa para investigar presencia de ADN de ONCOS-102 en las muestras. Ambas pruebas deben ser positivas para llegar a la conclusión que hay partículas víricas infecciosas de ONCOS-102 en la muestra de diseminación.

En general, los datos de los que se dispone muestran que la diseminación de partículas víricas infecciosas de ONCOS-102 se ha detectado en una minoría de pacientes en pocas ocasiones. Existe un riesgo teórico de propagación del ONCOS-102 al medio ambiente por parte de los pacientes que están recibiendo tratamiento.

Las muestras de diseminación viral (hisopos del lugar de la inyección de todos los pacientes y muestras de semen de los pacientes varones) se recogerán en la parte 2 del estudio. A los pacientes se les extraerán muestras de diseminación en distintos puntos temporales. Las pruebas incluirán pruebas de PCR cuantitativa y análisis de infectividad del adenovirus para detectar la diseminación del vector.

Además, se recogerá sangre completa de todos los pacientes en distintos puntos temporales para detectar el genoma del virus mediante análisis por PCR cuantitativa.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

Las jeringuillas con ONCOS-102 reconstituido se transfieren a un recipiente hermético designado para el transporte de ONCOS-102.

La reconstitución de ONCOS-102 se realiza con un dispositivo de transferencia de sistema cerrado o en una cabina de bioseguridad de clase II.

El personal deberá utilizar bata protectora o bata de laboratorio, gafas de seguridad o protector facial, manguitos y guantes.

Tras la reconstitución y administración de ONCOS-102, jeringas, agujas e instrumentos desechables u otros materiales utilizados durante el procedimiento deben desecharse de acuerdo con la práctica hospitalaria establecida para la eliminación de desechos biológicos peligrosos.



Todo el equipo no desechable utilizado durante el procedimiento se limpiará con un desinfectante químico capaz de realizar actividades viricidas durante la duración requerida del contacto o se esterilizarán en autoclave de acuerdo con los procedimientos hospitalarios para la manipulación de materiales potencialmente infecciosos.

Los productos textiles y la ropa utilizados durante la preparación y administración de ONCOS-102 deben manipularse de acuerdo con los procedimientos del hospital para material con peligro biológico y lavarse a temperaturas de >56 °C durante 30 minutos o a 70 °C durante 20 minutos.

Después del tratamiento con el adenovirus modificado genéticamente, ONCOS-102, el virus podría estar presente en su saliva, orina, heces y semen. El riesgo de propagarse a contactos cercanos (parejas y miembros de la familia) es bajo. Además de la rápida eliminación del virus, las personas expuestas probablemente tendrán anticuerpos preexistentes que neutralizarán el virus. Hasta la fecha no se han realizado informes que describan la propagación de ONCOS-102 a contactos cercanos. Para minimizar el riesgo, en la hoja de información al sujeto se recoge la información respecto a 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 27 de marzo de 2023