EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DEL VIRUS DE LA CORIOMENINGITIS LINFOCÍTICA (VCML) MODIFICADO GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/25/01)

Título del ensayo

Estudio abierto de fase I/Ib de ABX-001 administrado con y sin el inhibidor del punto de control inmunitario anti-PD-1 Pembrolizumab en participantes con tumores sólidos avanzados que superan el tratamiento estándar, del promotor Abalos Therapeutics GmbH.

Características del ensayo

ABX-001 representa una viroterapia inmunomoduladora dirigida principalmente a inducir respuestas inmunitarias *de novo* mediadas por virus, y a remodelar las respuestas inmunitarias existentes de los pacientes. ABX-001 induce una infección sistémica que da lugar a la estimulación de respuestas inmunitarias dirigidas al tumor.

Está previsto administrar el medicamento en una única infusión intravenosa durante 15 minutos. La dosis administrada variará entre 10^6 UFF y 10^10 UFF por participante. El medicamento se prepara según lo descrito en el Manual de Farmacia. Los participantes permanecerán hospitalizados durante 22 a 24 horas después de la administración del tratamiento y se darán de alta en ausencia de signos y síntomas clínicos.

El ensayo se realizará en el Hospital Universitario HM Sanchinarro, el Hospital Universitari Vall d'Hebrón y el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

Organismo modificado genéticamente

El medicamento en investigación (MI) ABX-001 es un virus reagrupado VCML atenuado, quimérico y competente en replicación. Se trata de un virus con envoltura en el que el genoma está organizado en dos segmentos negativos de ARN monocatenario (ssRNA): los segmentos S (pequeño) y L (grande). El segmento S codifica las glicoproteínas de superficie (GP) y la nucleoproteína (NP), mientras que el segmento L codifica la ARN-polimerasa dependiente de ARN L y la proteína Z.

ABX-001 consta del segmento S de la cepa WE-HPI del VCML, que alberga varias mutaciones puntuales, y del segmento L de la cepa del VCML derivada de Armstrong Clon 13. Las secuencias genómicas de la GP y la NP de la cepa WE-HPI del VCML, que son las proteínas responsables de la unión y la captación de las células diana, albergan varias mutaciones puntuales, lo que aumenta el tropismo de ABX-001 hacia las células cancerosas y reduce su tropismo hacia las células y tejidos sanos. No hay otros genes extraños o del VCML codificados.

El segmento S (ARN S) deriva de la cepa WE del VCML y alberga varias mutaciones puntuales, el segmento L (ARN L) deriva de la cepa del VCML clon 13.

Evaluación y gestión del riesgo

-Patogenicidad

El virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) es un mamarenavirus del Viejo Mundo asociado principalmente con el ratón doméstico (*Mus musculus*).

Los principales huéspedes del VCML son los ratones domésticos, pero también puede infectar a otros roedores, como el hámster o la cobaya. Los seres humanos y los primates no humanos también pueden convertirse en huéspedes accidentales.

El VCML está clasificado como patógeno zoonótico, lo que significa que puede transmitirse de animales a seres humanos. La infección por VCML en seres humanos inmunocompetentes produce, en la mayoría de los casos, una enfermedad asintomática o similar a la gripe y, en casos muy raros, una meningitis aséptica autolimitada sin secuelas. En las mujeres embarazadas, el VCML supone un riesgo para el feto. El VCML puede causar una enfermedad grave en pacientes trasplantados que reciben ciertos tipos de medicamentos inmunodepresores.

El VCML se replica asexualmente dentro del huésped. El virus se introduce en la célula huésped y utiliza la maquinaria celular del huésped para replicar su genoma de ARN y producir las proteínas víricas. Estos componentes luego se ensamblan para formar nuevas partículas de virus dentro de la célula huésped. Las nuevas partículas del virus se liberan a partir de la célula huésped mediante gemación, y pueden infectar otras células.

ABX-001 está muy atenuado en su capacidad de replicación en comparación con las cepas parentales VCML WE y Clon 13. Muestra un tropismo aumentado hacia las células tumorales y un tropismo reducido hacia las células y tejidos sanos, en comparación con las cepas del VCML parentales. Durante su evaluación preclínica se ha demostrado que la replicación de ABX-001 se reduce en órganos sanos de ratones naturales infectados, en comparación con la cepa WE de VCML. En modelos de ratones inmunocomprometidos, ABX-001 solo dio lugar a una infección transitoria leve sin secuelas, mientras que las cepas WE y Clon 13 de VCML inducen pérdida de peso, aumento del nivel sérico de enzimas hepáticas, permeabilidad vascular y un desenlace grave de la infección. En un estudio en primates no humanos, ABX-001 dio lugar a una infección aguda, sin síntomas visibles.

ABX-001 está diseñado para ser seguro en personas inmunocompetentes. Lo más probable es que se trate de infecciones asintomáticas con síntomas parecidos a los de la gripe en la mayoría de los casos; es poco probable que se trate de meningitis aséptica sin secuelas, como se ha observad en algunas infecciones por VCML natural en seres humanos. No hay datos disponibles para ABX-001, ya que este es el primer estudio realizado en seres humanos, pero los síntomas esperados se extrapolaron a partir de los datos de la bibliografía disponible sobre infecciones por VCML natural en seres humanos.

ABX-001 depende de las células huésped para su ciclo de replicación. La supervivencia fuera del huésped se considera insignificante, ya que los virus ARN son biológicamente inestables fuera del huésped.

ABX-001 se inactiva rápidamente fuera del huésped y es sensible a altas temperaturas, a la radiación UV y a la desinfección mediante desinfectantes virucidas.

-Estabilidad

Se demostró la estabilidad genómica elevada de ABX-001 durante quince pases de replicación en células HEK293, mediante secuenciación. La secuencia y las mutaciones específicas de ABX-001 en GP y NP del segmento S se mantuvieron estables, ya que no se detectaron más mutaciones no silenciosas en el segmento S. Sólo se detectó una mutación permanente en la proteína L del segmento L, sin impacto en la capacidad de replicación del virus, mientras que no se detectaron mutaciones en la proteína Z.

Se considera poco probable la recombinación *in vivo* de ABX-001 y otras cepas del VCML natural, ya que no se ha descrito en la bibliografía con respecto al VCML y, por lo tanto, se espera que ABX001 también permanezca genéticamente estable *in vivo*.

-Diseminación (Shedding)

ABX-001 podría inhalarse y provocar exposición respiratoria. Esta vía es particularmente relevante en entornos donde hay aerosoles.

La ingestión accidental de ABX-001 a través de alimentos o agua contaminados podría provocar exposición interna.

No se espera que ABX-001 se excrete a partir de la orina y las heces de los pacientes humanos con cáncer, ya que esto no se observó en primates no humanos infectados con ABX-001 en ningún punto temporal o dosis durante el periodo de investigación preclínica, a lo largo de seis semanas después de la infección. La excreción de ABX-001 en las secreciones nasales y bucales se restringe a la duración de la replicación activa del virus, limitada a aproximadamente dos semanas después del inicio del tratamiento, según la extrapolación de los estudios preclínicos realizados en primates no humanos (la concentración medida no fue suficiente para infectar teóricamente a ratones basándose en el volumen medio que produciría un estornudo o una tos normales). No se ha registrado la transferencia horizontal del VCML entre seres humanos.

La viremia por ABX-001 durante los estudios preclínicos realizados en ratones se limitó a aproximadamente una semana después del tratamiento, sin secuelas ni signos visibles de enfermedad. Se espera que la infección por ABX-001 en ratones salvajes también cause una infección aguda limitada en el tiempo en ratones, sin síntomas visibles ni secuelas. Por lo tanto, ABX-001 no afectaría los niveles de población de ratones que viven en la naturaleza. La transferencia vertical de seres humanos a roedores tampoco se ha descrito en la bibliografía. Se considera poco probable que los roedores que se encuentren en las proximidades de los sujetos del estudio se infecten a partir de la secreción nasal o bucal.

Se ha descrito que los primates no humanos son sensibles a la infección por el VCML. El ABX- 001 provoca una infección vírica aguda en macacos, que se controla después de dos semanas de tratamiento en estudios preclínicos. ABX-001 no causa infección sintomática ni secuelas en primates no humanos, hasta dosis elevadas de 10^{10} UFF/primate. La transferencia horizontal del VCML entre primates no humanos no se ha descrito en la bibliografía. No se espera que ABX-001 afecte a la población de macacos que viven en estado salvaje.

Las matrices de excreción de los pacientes (orina, heces, secreción bucal, nasal y suero) se analizarán periódicamente para detectar la replicación de partículas del virus ABX-001 mediante EFFF (Ensayo de formación de focos fluorescentes) hasta obtener tres resultados negativos.

Medidas de control

La preparación de la infusión se realiza dentro de una cabina de bioseguridad. Todo derrame se limpiará de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo del centro del estudio, con desinfectantes virucidas. El medicamento residual en los viales usados se depositará en contenedores designados y etiquetados para objetos punzantes junto con agujas y kits de dilución, y se eliminará como residuo biológico peligroso mediante autoclave.

Las infusiones se administran por vía intravenosa en una única sala designada dentro del centro. Durante la administración se deberá utilizar bata impermeable desechable, guantes de látex, gafas de seguridad, mascarilla protectora tipo FFP3, gorro y medias.

La indumentaria de trabajo desechable se tratará como residuo biológico peligroso.

Después de la infusión, el sitio de infusión se limpiará con una toallita con alcohol estándar y luego se cubrirá con un apósito oclusivo estéril para absorber toda fuga a través del recorrido de la aguja; este se retirará aproximadamente 10 minutos después de la infusión y luego se limpiará nuevamente. El apósito se desechará como residuo biológico peligroso.

El producto no utilizado, los envases contaminados y los materiales utilizados para preparar y administrar el medicamento deben eliminarse como residuos de riesgo biológico de acuerdo con los procedimientos del centro.

Como medida de precaución, se pide a los pacientes que eviten el contacto estrecho con personas vulnerables y roedores, que lleven mascarilla y se laven las manos con frecuencia. Adema, se les indicará que utilicen guantes al cambiar el apósito y recoja todo el material para eliminarlo en el centro hospitalario. También se les informa de que usen utensilios para comer y beber personales, que la ropa utilizada se separe y se lave a parte y que, en la medida de lo posible, que utilicen un inodoro separado y añadan lejía o productos equivalentes al inodoro después de cada uso y eviten las relaciones sexuales sin protección.

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 12 de abril de 2025