



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE ADENOVIRUS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/16/04)

Título del ensayo

Ensayo clínico abierto, aleatorizado, de fase II con una cohorte de entrada de seguridad de fase Ib, con el producto ONCOS-102, un adenovirus oncolítico humano modificado genéticamente, y pemetrexed/cisplatino, en pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable, de la empresa Theradex.

Características del ensayo

La empresa Theradex presenta una solicitud para realizar un estudio de fase II, abierto, aleatorizado con una cohorte de entrada de seguridad de fase Ib, para evaluar la seguridad y la eficacia del producto ONCOS-102 en el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable.

El mecanismo de acción de ONCOS-102 se basa en que el virus mata las células tumorales que permiten su replicación y además genera progenie viral que nuevamente infectará y eliminará selectivamente las células tumorales circundantes.

El ensayo se realizará en el Hospital Universitario 12 de Octubre, Servicio de Oncología Médica, y en el Instituto Oncológico Dr Rosell, Hospital Universitario Quirón Dexeus, Servicio de Oncología Médica.

Está previsto que las fases de seguridad y aleatorizada comiencen el segundo trimestre de 2016 y finalicen el cuarto trimestre de 2018.

La duración del estudio es de 18 meses para la inclusión (6 meses para la fase de seguridad y 12 meses para la fase aleatorizada) y una fase de tratamiento de aproximadamente 6 meses.

La fase de seguridad se realizará en una cohorte de 6 pacientes. Se podrá tratar a otra cohorte de 6 pacientes si la información obtenida de la cohorte de preinclusión de seguridad inicial no se considera suficiente para tomar decisiones.

La fase aleatorizada incluirá a un total de 24 pacientes: 14 pacientes del grupo de ONCOS-102 y quimioterapia (experimental) y 10 pacientes del grupo de solo quimioterapia (control).

Características del OMG

El OMG, ONCOS-102, es un adenovirus humano basado en el serotipo 5, oncolítico, modificado genéticamente y capaz de replicarse. Está armado con el transgén que codifica para la proteína del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y presenta una delección de 24 pares de bases que limita la replicación exclusivamente a tumores. Se ha modificado la cápside viral para transducir de forma efectiva las células tumorales.



Identificación de riesgos potenciales

1) Estabilidad genética

En general, al tratarse de virus de ADN bicatenario con un tamaño de genoma de aproximadamente 36 kb, los adenovirus se consideran genéticamente estables.

El diseño del constructo de ONCOS-102 mejora la estabilidad genética restringiendo la longitud de las secuencias insertadas y, por lo tanto, asegura la capacidad de empaquetamiento del virus. Como consecuencia, durante la producción del virus, el genoma de ONCOS-102 se empaqueta eficientemente y tiene menos probabilidades de reordenarse.

Para garantizar la estabilidad genética, se utilizan células huéspedes A549 en la producción de ONCOS-102. La línea celular A549 no posee ninguna secuencia adenoviral por lo tanto, el riesgo de que se produzca una recombinación genómica del virus durante el proceso de fabricación es prácticamente nulo.

2) Virulencia/Patogenicidad

El adenovirus humano tipo 5 está clasificado como nivel de bioseguridad de clase 2. HAd5 puede causar una serie de enfermedades clínicas, la mayoría de las cuales se presentan en niños menores de 5 años. Las infecciones por adenovirus son de naturaleza leve, mayoritariamente asintomáticas y sólo el 45% de las infecciones se manifiestan como enfermedad del sistema respiratorio, enfermedad febril de la infancia, enfermedad del tipo de la tos ferina y hepatitis.

ONCOS-102 está atenuado en comparación con el Ad5 de tipo salvaje en cuanto a la virulencia y la patogenicidad debido a la replicación deficiente en células normales que no se dividen. Es posible que pueda transmitirse a receptores humanos no diana. Sin embargo, en caso de transmisión no intencionada, no se espera un aumento de los efectos directos que podrían producir respuestas inmediatas como la inflamación.

En caso de fuga del virus al torrente sanguíneo, ONCOS-102 sería rápidamente eliminado de la sangre por las células de Kupffer, y la presencia de anticuerpos neutralizantes antiadenovirus. Además, si algunas (PV) virales escapasen de estas "barreras" iniciales, en teoría, cualquier célula normal podría ser infectada si expresa receptores para ello. Sin embargo, la selectividad de ONCOS-102 impediría la infección productiva en los órganos no diana (células no tumorales).

3) Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación

La probabilidad de que ONCOS-102 suponga un riesgo para la población y para el medio ambiente es baja por las siguientes razones:

- ONCOS-102 está diseñado para ser selectivo en su replicación y, por lo tanto, se espera que se propague únicamente en células cancerosas humanas.



- La probabilidad de transmisión horizontal de ONCOS-102 a otros organismos del medio ambiente es muy baja dada la especificidad por la especie de este tipo de virus. El adenovirus humano salvaje tiene únicamente como reservorio natural el ser humano y ONCOS-102 no difiere en su especificidad por la especie del HAd5 salvaje o de otros adenovirus oncolíticos usados hasta la fecha.
- Los adenovirus son virus no integrativos. Hasta la fecha, no se ha observado ningún caso de transmisión germinal de material genético del adenovirus a la descendencia.
- La probabilidad de movilización de ONCOS-102 por co-infección con la cepa salvaje es baja (por la incapacidad de amplificación de ONCOS-102 en tejidos no tumorales).
- En el interior del organismo, los mecanismos de selectividad por célula tumoral incorporados en el genoma de ONCOS-102 provocan una disminución drástica de la posibilidad de que el virus establezca una infección persistente en el organismo huésped ya que la replicación del virus se auto-limita a las células del tumor.
- Se han producido dos casos de transmisión directa de ONCOS-102 a receptores humanos no diana entre los años 2009-2015 (punción con aguja contaminada y salpicadura). No se observaron consecuencias de las exposiciones. No se observaron signos ni síntomas de infección sistémica o local.

En personas inmunocomprometidas (muy jóvenes o de edad avanzada) y en personas inmunosuprimidas, las infecciones tienden a ser más prolongadas, más graves y, a veces, mortales. La información facilitada a los sujetos que participan en el ensayo clínico incluye una advertencia de que las personas inmunodeprimidas no deben entrar en contacto directo con un paciente al que se ha administrado ONCOS-102.

Administración

En la fase de seguridad, se administrará ONCOS-102 en un ciclo de cebado (ciclo 1) que consta de inyecciones los días 1, 4, 8 y 36, seguido de dos ciclos de tratamiento a intervalos de 6 semanas (ciclo 2, día 78 y ciclo 3, día 120).

El esquema de administración de los pacientes del grupo experimental de la fase aleatorizada es el mismo que el de los pacientes de la fase de seguridad.

Los pacientes de la fase de seguridad y los pacientes del grupo experimental de la fase aleatorizada recibirán ONCOS-102 a una dosis de 3×10^{11} partículas virales. La dosis total de partículas virales en cada paciente individual será la misma durante todo el ensayo. Las inyecciones se administrarán por vía intratumoral (IT) con guía ecográfica.

Los pacientes incluidos en la fase de seguridad permanecerán ingresados en el hospital durante 1 día.

Seguimiento

En un estudio previo de fase I de aumento de la dosis se administró ONCOS-102 por las vías intratumoral (IT) e intravenosa (IV) (las dosis IT totales estudiadas fueron 3×10^{10} PV/inyección, 1×10^{11} PV/inyección y 3×10^{11} PV/inyección los días 1, 4, 8, 15, 29, 57, 85, 113 y 141). Únicamente se administró el 20 % de la dosis por vía IV el día 1; los demás días se administró el 100 % de la dosis



por vía IT). El título de genomas virales más alto se produjo el día 4 a partir del cual los valores disminuyeron. No se detectó virus infeccioso en la orina o en los hisopos bucales, únicamente en 1/12 pacientes se detectó en orina y en 3/9 en hisopo bucal antes de la administración del día 4 pero no en los días posteriores. Sólo se detecta el virus excretado antes de la inyección el día 4.

Durante el ensayo se tomarán muestras con hisopo bucal y muestras de orina y heces para el análisis de la diseminación viral a los pacientes de la fase de seguridad y del grupo experimental de la fase aleatorizada. Las muestras se recogerán antes de la inyección de ONCOS-102 y los días 1, 4, 8, 22, 36 y 43.

La Comisión Nacional de Bioseguridad solicita que se aporten los resultados de estos estudios de presencia del OMG en sangre y en fluidos biológicos del paciente tan pronto como estén disponibles.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El notificador ha redactado unas “Directrices de manipulación” que deben seguir los centros médicos cuando manipulen el producto. La preparación de la dosis debe realizarse en una cabina de seguridad biológica de clase II con un dispositivo de transferencia de sistema cerrado para reducir el riesgo de generar aerosoles. El transporte se realizará en recipiente hermético e identificado con el pictograma de riesgo biológico. También se recoge información sobre los equipos de protección personal y el procedimiento para su eliminación, así como el procedimiento para la limpieza y desinfección de los equipos no desechables y artículos utilizados por el paciente.

Además se facilita a los pacientes información para minimizar el riesgo de transmisión a una persona no diana entre las que se incluyen medidas higiénicas, el requisito de utilizar un anticonceptivo de barrera hasta 2 meses y de evitar contacto estrecho con personas inmunodeprimidas.

Efecto sobre la salud humana, otros organismos no diana y el medio ambiente

Teniendo en cuenta las propiedades inherentes de ONCOS-102 (la selectividad intrínseca por las células tumorales humanas conferida por sus modificaciones genéticas, su estabilidad genética y las condiciones de liberación propuestas (administración intratumoral), se puede concluir que la probabilidad de que ONCOS-102 establezca infecciones productivas en seres humanos sanos es escasa. En consecuencia, no se espera ningún impacto en la salud humana, como resultado de las interacciones de ONCOS-102 y las personas que están involucradas en la manipulación y administración.

Teniendo en cuenta que la transmisión de ONCOS-102 de los pacientes con cáncer a los animales es muy poco probable y que no hay reservorios animales naturales para ONCOS-102 (la especificidad de ONCOS-102, como de HAd5, se limita a los seres humanos), no se prevén efectos sobre otros organismos no diana.

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 concluido el ensayo, 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 8 de abril de 2016