



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE ADENOVIRUS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/20/26)

Título del ensayo

Estudio fase I de VCN-01 para tumores cerebrales malignos recurrentes en pacientes pediátricos y adultos jóvenes, de la Clínica Universidad de Navarra.

El OMG es el mismo que el utilizado en el ensayo clínico B/ES/18/14 autorizado con fecha 20/10/2018, “Estudio de fase I para evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia de VCN-01 en combinación con Durvalumab (MEDI4736) en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente/metastásico”, del Institut Català d’Oncologia (ICO).

Características del ensayo

El promotor propone un período para la liberación de abril 2021 a abril 2027.

En el estudio se propone utilizar las siguientes dosis: una cohorte de 3 pacientes recibirá una dosis de 1 ml que contiene 1×10^{10} vp (en adelante denominada dosis D1). Si no hay DLT (toxicidad limitante de la dosis que se define como cualquier meningitis viral o encefalitis de grado ≥ 3 relacionada con el virus) durante las primeras 4 semanas, los siguientes 3 pacientes recibirán una dosis de D2 (5×10^{10} vp). Si no hay toxicidad de grado III-V relacionada con el virus durante las primeras 4 semanas, los siguientes 3 pacientes recibirán una dosis D3 (1×10^{11} vp). Si no hay DLT relacionado, esta será la dosis para el resto del ensayo. Si hay toxicidad con D1, se intentaría un D0 de 5×10^9 vp. Cada paciente recibirá una sola infusión intravenosa de OMG a la dosis correspondiente.

De acuerdo con el protocolo del estudio, se recolectarán y analizarán muestras de sangre y tumores del paciente. La determinación de VCN-01 en las muestras se realizará mediante la técnica RT-PCR, que se realizará en el laboratorio de estudio.

En el ensayo participará la Clínica Universidad de Navarra.

Características del OMG

VCN-01 es un adenovirus oncolítico derivado de HAd5 diseñado para el tratamiento de tumores desmoides (con altos niveles de matriz extracelular).

Su genoma contiene diversas modificaciones (promotor 415 y mutación $\Delta 24$) que le confieren capacidad de replicación selectiva en células tumorales, lo que resulta en una potente capacidad de eliminación de tumores humanos sin afectar las células circundantes no tumorales. El mecanismo de acción de VCN-01 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, en una cascada de auto-amplificación únicamente frenada por la presencia de células no tumorales.

La presencia en el genoma del virus de un casete de expresión de una forma soluble del enzima hialuronidasa bajo el promotor mayor tardío de adenovirus permite además la síntesis del enzima únicamente en las células tumorales (donde la replicación del virus activa este promotor) y provoca



que el ácido hialurónico que rodea las células tumorales se degrade. Además, la acción de la hialuronidasa provoca una reducción significativa de la presión intersticial de los tumores que permite que la progenie viral sea capaz de difundirse más eficientemente dentro las masas tumorales y el efecto terapéutico asociado a la replicación del virus se expande además de que permite un acceso más eficiente de los tratamientos administrados concomitantemente al paciente.

Las modificaciones genéticas son:

- 1) inserción de un promotor tumor-específico que inhibe la expresión de proteínas virales en células normales,
- 2) mutación en $\Delta 24$ del gen E1A que impide que el virus replique en células normales,
- 3) sustitución del dominio KKTK de la proteína de la fibra del adenovirus por RGDK, que reduce la llegada de virus al hígado y le confiere de más biodisponibilidad para llegar al tumor,
- 4) inclusión de una unidad de transcripción del gen de la hialuronidasa, enzima degradadora de matriz que hace aumentar la diseminación intratumoral del efecto oncolítico.

Adicionalmente la sustitución del dominio KKTK de la proteína de la fibra del adenovirus por RGDK, reduce la captación hepática del virus después de una inyección sistémica ya que elimina el dominio de interacción del adenovirus con los heparan-sulfatos presentes en la membrana de los hepatocitos (dominio KKT). Con ello se incrementa la cantidad de virus en el torrente sanguíneo y se confiere más biodisponibilidad para llegar al tumor. El dominio RGD (ligando natural de las integrinas) favorece la entrada en las células tumorales que normalmente sobreexpresan este tipo de receptores de membrana.

Identificación de riesgos potenciales

El OMG es el mismo que el utilizado en el ensayo clínico B/ES/18/14 autorizado el 20/10/2018. La evaluación del riesgo está disponible en la página [Web](#).

Manipulación, control y tratamiento de residuos

Para el almacenamiento del OMG hasta el momento de la dispensación y para el transporte dentro del centro hospitalario, se utilizará un recipiente hermético, etiquetado con el rótulo de riesgo biológico. Para el transporte del producto desde el lugar de almacenamiento al de preparación se hará también uso de este recipiente hermético.

La sala en la que se llevará a cabo la preparación del producto en investigación estará señalizada con el pictograma de “riesgo biológico” y la advertencia de “acceso restringido”. Todos los procesos de dilución del producto en investigación se realizarán en la cabina de flujo vertical de seguridad biológica (CFLV-SB) clase II con extracción de aire al exterior.

Tras la administración del OMG, todo el equipo y las superficies de trabajo que potencialmente pudieran entrar en contacto con el agente serán desinfectados con Limoseptic®, desinfectante que contiene Glutaraldehído al 2,5%, al cual es muy sensible el adenovirus y Desinfect®, hipoclorito sodico 5%, al cual también es sensible. Para el resto del quirófano se seguirá el protocolo de "limpieza final" vigente en los quirófanos del centro, que incluye, Limoseptic® and Desinfect®). El OMG se administrará en el quirófano por lo que existe una precaución adicional, dado que de forma rutinaria, todo el material del campo quirúrgico, es habitualmente destruido o esterilizado en autoclave, por lo



que cualquier elemento que pudiera entrar en contacto inadvertido con el agente recibiría un tratamiento adecuado para la eliminación del agente.

Una vez se haya concluido con la administración de VCN-01, el paciente permanecerá ingresado en una habitación individual de la Unidad de Cuidados Intensivos, donde será monitorizado durante 24 horas antes de darle el alta médica. La gestión de la habitación donde ingrese el paciente estará bajo la supervisión de personal de enfermería entrenado. Se mantendrá el letrero visible en la entrada advirtiendo del tratamiento, las restricciones y los posibles riesgos, y cuya puerta permanecerá siempre cerrada. Las visitas quedarán restringidas al acompañante del paciente que deberá llevar bata desechable, guantes y mascarilla.

Una vez el paciente es dado de alta después del tratamiento, se limpiará la habitación según el protocolo de limpieza del hospital, que incluye Limoseptic® con glutaraldehído 2,5%).

Las ropas o sábanas utilizadas, así como material de uso clínico serán preferentemente de tipo desechable y una vez terminada la administración se eliminarán como residuos biopeligrosos. Si no son desechables, pero han sufrido alguna contaminación serán depositadas igualmente en un contenedor de bioseguridad para residuos del grupo III. Las ropas o sábanas no desechables sin evidencias de contaminación deben seguir el protocolo vigente de limpieza y desinfección del hospital y su tratamiento incluirá un programa de lavado a 90°C durante 30 min con productos desinfectantes incluyendo jabón.

En caso de que el OMG sea vertido de forma accidental será limpiado con pañuelos secos. Seguidamente la superficie se desinfectará con paños mojados en una solución de cloro activo (Desinfect®). Todo el material recogido y los guantes empleados durante este procedimiento de limpieza serán destruidos de acuerdo con los procedimientos para los OMG de los residuos biopeligrosos del hospital.

El transporte de las muestras al laboratorio se realiza en un contenedor rígido cerrado y etiquetado como producto biológico de riesgo.

Todos los materiales que hayan estado en contacto directo con el OMG, (restos de viales, agujas, guantes, etc.) serán ser colocados dentro del contenedor para residuos sanitarios del grupo III (biopeligrosos). Los residuos de tipo III se identifican oportunamente y son procesados y eliminados por una compañía especializada, según el protocolo vigente actualmente en el centro para este tipo de residuos.

En el documento de instrucciones para pacientes y familiares/acompañantes se recogen todas las medidas que se deben aplicar 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 de los mismos 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, 29 de diciembre de 2020