

**Talimogene laherparepvec**

**MODELO DE RESUMEN DE LA NOTIFICACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE  
ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE DISTINTOS DE LAS PLANTAS  
SUPERIORES DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/CE**

**Amgen Ltd  
240 Cambridge Science Park  
Milton Road, Cambridge CB4 0WD  
United Kingdom**

**A. Información de carácter general:**

**1. Detalles de la notificación**

<b>a) Estado miembro de la notificación:</b>	España
<b>b) Número de la notificación:</b>	<b>B/ES/15/04</b>
<b>c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:</b>	27/03/2015
<b>d) Título del proyecto:</b>	Protocolo de acceso ampliado de fase 3b, abierto, multicéntrico y de un solo grupo de talimogene laherparepvec para el tratamiento de sujetos en Europa con melanoma no resecado en estadio IIIB a IVM1c (20120328)
<b>e) Período propuesto para la liberación:</b>	1 de febrero de 2015 a 31 de julio de 2017

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	Amgen Limited, UK, on behalf of Amgen Inc. (study sponsor)
-------------------------------------	--

**3. Definición de la OMG**

<b>a) Indíquese si el OMG es:</b>	Viroide <input type="checkbox"/>
	Virus ARN <input type="checkbox"/>
	Virus ADN <input checked="" type="checkbox"/>
	Bacteria <input type="checkbox"/>
	Hongo <input type="checkbox"/>
	Animal <input type="checkbox"/>
	- mamíferos <input type="checkbox"/>
	- insectos <input type="checkbox"/>
	- peces <input type="checkbox"/>
	- otro animal <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	
<b>b) Identidad del OMG (género y especie)</b>	
Género: virus simple	
Especie: talimogene laherparepvec es un recombinante de la cepa JS1 del virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1) no mutado, con los genes ICP34.5 e ICP47 suprimidos y el hGM-CSF insertado.	

**c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:**

En general, los virus ADN poseen una mayor estabilidad genética que los virus ARN. En primer lugar, el ADN es termodinámicamente más estable que el ARN; en segundo lugar, la replicación del ADN es un proceso mucho menos propenso a errores que la replicación del ARN; y en tercer lugar, existen más mecanismos en la célula huésped para la reparación de errores en el ADN que en el ARN.

La tasa de mutación global del VHS-1 es baja y se ha estimado en  $1,8 \times 10^{-8}$  mutaciones por nucleótido, por replicación genómica (Duffy et al., 2008).

No obstante, la recombinación genómica homóloga se puede producir de forma espontánea en la naturaleza entre los genomas virales de las cepas del VHS-1. Para que esto ocurra, es necesario que una célula (humana) sea infectada simultáneamente por dos cepas distintas.

**4. ¿Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?**

Sí (X) No (.)

En caso afirmativo, indique el código del país: AT (uso confinado), FR (uso confinado), DE, IT (uso confinado), NL, SE, GB (uso confinado)

**5. ¿Ha notificado ese mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la comunidad?**

Sí (X) No (.)

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: FR, DE, NL, ES, SE (uso confinado: AT, IT, GB)
- Número de la notificación: pendiente confirmación

**Utilice los siguientes códigos de país:**

*Austria: AT; Bélgica: BE; Alemania: DE; Dinamarca: DK; España: ES; Finlandia: FI; Francia: FR; Reino Unido: GB; Grecia: GR; Irlanda: IE; Islandia: IS; Italia: IT; Luxemburgo: LU; Países Bajos: NL; Noruega: NO; Polonia: PL; Portugal: PT; Suecia: SE*

**6. ¿Ha notificado el mismo notificador u otro la liberación o comercialización de ese mismo OMG fuera de la comunidad?**

Sí (X) No (.)

En caso afirmativo:

- |                                      |                           |
|--------------------------------------|---------------------------|
| - Estado miembro de la notificación: | Estados Unidos de América |
| - Número de la notificación:         | IND 12412 / BLA 125518    |
| - Estado miembro de la notificación: | Canadá                    |
| - Número de la notificación:         | EAU-741                   |
| - Estado miembro de la notificación: | Sudáfrica                 |
| - Número de la notificación:         | 39.4 (2/11/314-5)         |
| - Estado miembro de la notificación: | Suiza                     |
| - Número de la notificación:         | Pendiente confirmación    |

**7. Resumen del posible impacto ambiental de la liberación de los OMG.**

El VHS-1 no mutado es un patógeno humano que se sabe que no está implicado en procesos ambientales. No respira y no interviene en los procesos de producción o descomposición primarios. En su forma de virión, no muestra ninguna actividad metabólica. No existen vectores indígenas conocidos del VHS-1 distintos de los seres humanos. No se ha notificado la presencia de elementos genéticos móviles naturales como provirus, transposones o plásmidos relacionados con el VHS-1. Las modificaciones genéticas realizadas para producir talimogene laherparepvec no afectan a su impacto ambiental.

**B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG**

**1. Identificación del organismo receptor o parental**

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input checked="" type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase)
Otros, (especifíquense):	

**2. Nombre**

i) Orden y taxón superior (animales):
Herpesvirales
ii) Género:
Virus simple
iii) Especie:
Virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1)
iv) Subespecie:
v) Cepa:

JS1 (número de entrada de la ECACC 01010209)
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: VHS-1

### 3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él: Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos: i) Sí <input checked="" type="checkbox"/> En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra: Atlántico <input checked="" type="checkbox"/> Mediterráneo <input checked="" type="checkbox"/> Boreal <input checked="" type="checkbox"/> Alpino <input checked="" type="checkbox"/> Continental <input checked="" type="checkbox"/> Macaronésico <input checked="" type="checkbox"/> ii) No <input type="checkbox"/> iii) No se sabe <input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica? Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>

#### 4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radicales de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros , (especifíquense):	
El VHS-1 no mutado es un patógeno exclusivo de los seres humanos; otras especies (como los conejos y los roedores) solo se pueden infectar de forma experimental.	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:	
no procede	

#### 5. (a) Técnicas de detección:

El diagnóstico de la infección por VHS-1 normalmente se realiza a partir de la aparición de lesiones y de los antecedentes del paciente. No obstante, si el patrón clínico de las lesiones no es específico del VHS, su diagnóstico se puede realizar mediante cultivo vírico, reacción en cadena de la polimerasa (RCP), detección de antígeno vírico, prueba de Tzanck o serología.

#### (b) Técnicas de identificación:

Consulte el apartado 5(a). La RCP es el método más sensible para identificar el VHS-1 (especificidad del 99% para el VHS-1; Whitley et al., 1998).

**6. ¿Está clasificado el organismo receptor con arreglo a las normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente?**

Sí (X) No (.)

En caso afirmativo, especifíquese:

El virus del herpes simple de tipo 1 no mutado se clasifica en el grupo de riesgo 2 de la Unión Europea (UE) de conformidad con la Directiva 2000/54/CE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo. Un agente biológico del grupo de riesgo 2 se define en la UE como "un agente patógeno que pueda causar una enfermedad en el hombre y pueda suponer un peligro para los trabajadores; es poco probable que se propague a la colectividad; existen generalmente una profilaxis o un tratamiento eficaces".

**7. ¿Es el organismo receptor, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?**

Sí (X) No (.) No se sabe (.)

En caso afirmativo:

**(a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?**

Humanos (X)  
Animales (.)  
Plantas (.)  
Otros (.)

**(b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.**

El VHS-1 es un patógeno exclusivo de los seres humanos; otras especies (como los conejos y los roedores) solo se pueden infectar de forma experimental (Drew, 2004).

No se sabe si coloniza otras especies ni si existen otras especies conocidas que sean portadoras o vectores en condiciones naturales.

El modo de transmisión del VHS-1 no mutado es a través del contacto directo con secreciones infectadas o membranas mucosas/piel con lesiones de un paciente asintomático o sintomático que esté propagando el virus (Jerome y Morrow, 2007; Chayavichitsilp, 2009; Whitley, 2006). El VHS-1 también se puede transmitir a través de gotitas respiratorias (Whitley, 2006).

El período de incubación de la infección bucolabial por VHS-1 dura de 2 a 12 días, con un promedio de 4 días (Miller y Dummer, 2007).

Durante un estudio sobre la infección bucolabial por VHS-1, la duración mediana de la propagación del VHS-1 fue de 60 horas cuando se midió mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) y de 48 horas cuando se midió mediante cultivo vírico. La carga máxima de ADN vírico se produjo al cabo de 48 horas, sin que se detectara ningún virus al cabo de 96 horas del inicio de los síntomas (Boivin et al., 2006).

El VHS-1 también viaja hasta los ganglios sensoriales, donde se establece la latencia. Las infecciones orales por VHS-1 se reactivan a partir de los ganglios sensoriales del trigémino y afectan a las mucosas faciales, orales, labiales, orofaríngeas y oculares (Usatine y Tinitigan, 2010).

Las infecciones recurrentes pueden aparecer por varios estímulos, como estrés, fiebre, exposición a la luz solar, temperaturas extremas, radiación ultravioleta, inmunosupresión o traumatismos. El virus permanece latente durante un tiempo variable. Cuando se reactiva, la duración de los síntomas es más corta y los síntomas son menos graves (Usatine y Tinitigan, 2010).

Se pueden producir las enfermedades mediadas por el VHS-1 no mutado siguientes: herpes labial/úlceras bucales; panadizo herpético; infecciones oculares; encefalitis; herpes genital.

La infección neonatal por VHS causa una morbilidad y una mortalidad significativas a pesar de los significativos avances en el tratamiento (revisado en Kimberlin, 2004; Thompson y Whitley, 2011). La tasa estimada actual de aparición de enfermedad neonatal por VHS en los Estados Unidos es de aproximadamente 1 por cada 3.200 partos. Las infecciones por VHS en recién nacidos se pueden clasificar en tres patrones que se dan con prácticamente la misma frecuencia: *enfermedad diseminada* por distintos órganos viscerales como pulmones, hígado, glándulas suprarrenales, piel, ojos y cerebro; *enfermedad del sistema nervioso central (SNC)*, con o sin lesiones cutáneas; y *enfermedad limitada a la piel, los ojos y la boca*. La enfermedad diseminada y la enfermedad limitada a la piel, los ojos y la boca se presentan antes, normalmente entre los 10 y 12 días de vida, mientras que la enfermedad del SNC se presenta durante la segunda o tercera semana de vida. Desde la aparición de la terapia antivírica, el pronóstico del VHS neonatal ha mejorado. Antes de la aparición de la terapia antivírica, el 85% de los

pacientes con enfermedad por VHS diseminada y el 50% de los pacientes con enfermedad del SNC morían en el plazo de 1 año. Con el uso de altas dosis de aciclovir, la mortalidad a los 12 meses se ha reducido hasta el 29% en la enfermedad neonatal por VHS diseminada y hasta el 4% en la enfermedad del SNC por VHS (revisado en Kimberlin, 2004; Thompson y Whitley, 2011). La mayoría de las infecciones neonatales por VHS están causadas por el VHS-2, pero se cree que entre el 15 y el 30% aproximadamente están causadas por el virus del herpes simple neonatal VHS-1 (Rudnick y Hoekzema, 2002).

En los pacientes inmunodeprimidos, incluyendo aquellos con infección por VIH, la enfermedad por VHS puede ser particularmente severa, resultando en una infección crónica, persistente, activa y, en algunos casos, que ponga en peligro la vida (Stewart et al., 1995). Los pacientes inmunodeprimidos, especialmente aquellos con inmunidad de las células T deteriorada, desarrollan lesiones graves que persisten más tiempo que en los huéspedes normales; estas lesiones pueden progresar a enfermedad visceral. Como resultado, casi todos los ejemplos de complicaciones graves de las infecciones por VHS no mutado en seres humanos se producen en individuos inmunodeprimidos. En estos casos, el sistema inmunitario no puede controlar la infección y esta se disemina. Los individuos inmunodeprimidos susceptibles son los pacientes que reciben terapia citotóxica, los receptores de trasplantes y los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (revisado en Brady y Bernstein, 2004). El desarrollo de resistencia del VHS al aciclovir, un fenómeno que se observa principalmente entre los pacientes inmunodeprimidos debido al tratamiento a largo plazo que reciben, también es un motivo de preocupación. No obstante, hasta la fecha no se ha notificado ningún caso de encefalitis causada por una cepa del VHS resistente al aciclovir (Rozenberg et al., 2011).

## **8. Información sobre reproducción**

### **(a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:**

El VHS-1 no persiste en ecosistemas naturales, por lo que depende de su organismo huésped para replicarse de forma asexual durante un corto ciclo reproductivo (~18 h).

**(b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:**

No se produce replicación fuera del organismo huésped (humano) y se sabe que no infecta a otras especies que no sean la humana en circunstancias naturales.

(c) **Modo de reproducción:** Sexual (.) Asexual X

**(d) Factores que afectan a la reproducción:**

Consulte el apartado 8(a).

**9. Capacidad de supervivencia**

**(a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo:**

(i)	Endosporas	(.)
(ii)	Quistes	(.)
(iii)	Esclerocios	(.)
(iv)	Esporas asexuales (hongos)	(.)
(v)	Esporas sexuales (hongos)	(.)
(vi)	Huevos	(.)
(vii)	Pupas	(.)
(viii)	Larvas	(.)
(ix)	Otras (especifíquense)	No procede

**(b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia:**

El VHS-1 no mutado sobrevive en el medio ambiente como una infección persistente en las especies huésped (humanos) o como una infección latente en el núcleo de algunas células infectadas (principalmente las neuronas del ganglio del trigémino), donde puede permanecer inactivo indefinidamente, o bien reactivarse dando lugar a la secreción de virus y a veces (aunque no siempre) a síntomas clínicos.

Fuera del huésped, el VHS-1 es un virus envuelto que es sensible y que se inactiva rápidamente mediante inactivación física (deshidratación, calor, pH bajo) y con desinfectantes (disolventes lipídicos y detergentes suaves). No forma estructuras de supervivencia y su supervivencia fuera del organismo huésped se limita a cortos períodos de tiempo (Chayavichitsilp et al., 2009).

**10. (a) Vías de diseminación:**

El modo de transmisión del VHS-1 no mutado es a través del contacto directo con secreciones infectadas o membranas mucosas/piel con lesiones de un paciente asintomático o sintomático que esté propagando el virus (Jerome y Morrow, 2007; Chayavichitsilp, 2009; Whitley, 2006). El VHS-1 también se puede transmitir a través de gotitas respiratorias (Whitley, 2006).

**(b) Factores que afectan a la diseminación:**

Consulte el apartado 10(a).

**11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación)**

La cepa parental del VHS-1 utilizada en la construcción de talimogene laherparepvec se denominó JS1. Esta cepa era una nueva cepa aislada extraída de un individuo sano y posteriormente depositada (número de entrada de la ECACC 01010209). No existen modificaciones genéticas anteriores de esta cepa del VHS-1.

### C. Información sobre la modificación genética

#### 1. Tipo de modificación genética

- |       |                                  |     |
|-------|----------------------------------|-----|
| (i)   | Inserción de material genético   | (X) |
| (ii)  | Eliminación de material genético | (X) |
| (iii) | Sustitución de una base          | (.) |
| (iv)  | Fusión celular                   | (.) |
| (v)   | Otro (especifíquese)             |     |

#### 2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El resultado que se pretende obtener con la modificación es suprimir funcionalmente las dos copias del gen ICP34.5 y el gen ICP47 del esqueleto vírico del VHS-1 no mutado (cepa JS1) e insertar un casete de expresión que codifica el gen del factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos humano (hGM-CSF) en ambas regiones del gen ICP34.5. La estrategia terapéutica prevista es producir un efecto oncolítico directo mediante replicación del virus dentro del tumor y la inducción de una respuesta inmune antitumoral, mejorada por la expresión local del hGM-CSF.

#### 3. (a) ¿Se ha usado un vector en el proceso de modificación?

Sí (.) No (X)

No existe ningún vector genético móvil en talimogene laherparepvec. Se utilizaron vectores transportadores (plásmidos) para construir el virus recombinante, que posteriormente se purificó en placa.

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

#### (b) En caso afirmativo, ¿está presente el vector, total o parcialmente, en el organismo modificado?

Sí (.) No (.)

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

#### 4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente:

##### (a) Tipo de vector

Plásmido (.)

Bacteriófago (.)  
Virus (.)  
Cósmido (.)  
Elemento de transposición(.)  
Otros (especifíquense):

**(b) Identidad del vector:**

**(c) Gama de organismos huéspedes del vector:**

**(d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable:**

Sí (.) No (.)

Resistencia a los antibióticos (.)  
Otras (especifíquense):

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

**(e) Fragmentos constituyentes del vector**

**(f) Método de introducción del vector en el organismo receptor**

(i) Transformación (.)  
(ii) Electroporación (.)  
(iii) Macroinyección (.)  
(iv) Microinyección (.)  
(v) Infección (.)  
(vi) Otros (especifíquense):

**5. Si las repuestas a B.3(a) y (b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación?**

(i) Transformación (.)  
(ii) Microinyección (.)  
(iii) Microencapsulación (.)  
(iv) Macroinyección (.)  
(v) Otros (especifíquense): Recombinación homóloga

**6. Información sobre el fragmento de inserción:**

**(a) Composición del fragmento de inserción:**

El casete de expresión del hGM-CSF contiene un promotor inmediato-temprano del citomegalovirus humano (hCMV IE), el gen del hGM-CSF y una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovino (bGH polyA).

**(b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:**

La secuencia del promotor hCMV IE se derivó de pcADN3, un plásmido comercial de Invitrogen.

Se obtuvo un clon de IMAGEN del gen del hGM-CSF del Human Genome Mapping Project Resource Centre (HGMP-RC), Reino Unido.

La señal de la bGH polyA se derivó del pcADN3, un plásmido comercial de Invitrogen.

**(c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG:**

El promotor del hCMV se utiliza para activar la expresión del gen del hGM-CSF.

El hGM-CSF aumenta la respuesta inmune a los antígenos tumorales liberados, ya que ayuda a la diferenciación y a la proliferación de precursores de células dendríticas dentro y alrededor del tumor inyectado.

La señal de la bGH polyA facilita el transporte y la estabilidad de ARNm del hGM-CSF.

**(d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:**

- En un plásmido libre (.)
- Integrado en el cromosoma (.)
- Otros (especifíquense): Integrado en el genoma del VHS-1

**(e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?**

Sí (.) No (X)  
En caso afirmativo, especifíquese:

**D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante)**

La información siguiente hace referencia al organismo del que procede el gen insertado (hGM-CSF).

**1. Indíquese si es:**

- Viroide (.)
- Virus ARN (.)
- Virus ADN (.)
- Bacteria (.)
- Hongo (.)
- Animal
- mamíferos (X) Humanos
- insectos (.)
- peces (.)
- otro animal (.)

(especifique el phylum y la clase):

Otros (especifíquense):

**2. Nombre completo**

- (i) Orden y taxón superior (animales): Primate
- (ii) Familia (plantas): ...
- (iii) Género: Homo
- (iv) Especie: Homo Sapiens
- (v) Subespecie: Homo Sapiens Sapiens
- (vi) Cepa: ...
- (vii) Cultivar/línea de reproducción: ...
- (viii) Patovar: ...
- (ix) Nombre vulgar: Humanos

**3. ¿Es el organismo, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?**

Sí (.) No (X) No se sabe (.)

En caso afirmativo, especifíquese:

**(a) ¿Para cuál de los organismos siguientes? No procede.**

- Humanos (.)
- Animales (.)
- Plantas (.)
- Otros (.)

**(b) ¿Están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?**

Sí (.)                      No (X)                      No se sabe (.)

En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:

**4. ¿Está clasificado el organismo donante con arreglo a las normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente como, por ejemplo, la Directiva 90/679/CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo?**

Sí (.)                      No (X)

En caso afirmativo, especifíquese:

**5. ¿Intercambian los organismos donante y receptor material genético de forma natural?**

Sí (.)                      No (X)                      No se sabe (.)

## E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

### 1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética

(a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?

Sí (.)                      No (X)                      No se sabe (.)  
Especifíquese:

(b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?

Sí (X)                      No (.)                      No se sabe (.)  
Especifíquese:

La proteína ICP34.5 del VHS-1 normalmente fomenta la neurovirulencia, ya que permite que el virus se replique en células no divisibles como las neuronas. Ambas copias del ICP34.5 se suprimen funcionalmente de talimogene laherparepvec para evitar que el virus se replique de forma eficaz en las células no divisibles.

(c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?

Sí (X)                      No (.)                      No se sabe (.)  
Especifíquese:

La supresión funcional del ICP34.5 en talimogene laherparepvec reduce significativamente la capacidad del virus de replicarse en células no divisibles.

(d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?

Sí (X)                      No (.)                      No se sabe (.)  
Especifíquese:

La supresión funcional del ICP34.5 en talimogene laherparepvec reduce significativamente la virulencia en comparación con el VHS-1 no mutado. Por tanto, talimogene laherparepvec se atenúa significativamente en las células normales. Por consiguiente, la toxicidad mediada por virus es probable que sea mínima.

Se han utilizado ampliamente sin incidentes cepas del VHS-1 sin ICP34.5 en una gran variedad de modelos animales y también en varios ensayos clínicos en humanos.

## 2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Se espera que talimogene laherparepvec tenga la misma estabilidad genética que el VHS-1 no mutado, es decir, que sea estable en aislamiento pero que tenga un potencial de recombinación similar al de otros virus del VHS-1 si infectan simultáneamente la misma célula (humana).

Se ha demostrado la estabilidad genética de talimogene laherparepvec en aislamiento (es decir, en ausencia de una cepa coinfectante diferente del VHS-1) y se sigue investigando.

Una variante genética de aparición espontánea de talimogene laherparepvec requeriría un acontecimiento de recombinación inicial que llevara a crear una variante genética propia. Es poco probable que un virus no mutado se encuentre en el mismo tejido que talimogene laherparepvec en los sujetos, ya que este último se inyecta directamente en las células tumorales y no puede propagarse eficazmente por el tejido normal, mientras que el VHS-1 preexistente se encuentra en los tejidos de la mucosa o en los ganglios neuronales del paciente. La posibilidad de crear variantes genéticas estables con características imprevistas también se minimiza gracias al diseño de la construcción genética de talimogene laherparepvec.

## 3. ¿Es el OMG, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier forma?

Sí (.)                      No (X)                      No se sabe (.)

(a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?

Humanos (.)  
Animales (.)  
Plantas (.)  
Otros (.)

(b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A

#### 4. Descripción de los métodos de identificación y detección

##### (a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente:

Las mismas técnicas usadas para detectar el organismo parental pueden utilizarse para detectar talimogene laherparepvec.

El cultivo vírico (ensayo con placas; Dulbecco, 1952) se puede utilizar para detectar talimogene laherparepvec y VHS-1 no mutado en hisopos u otras muestras, aunque este ensayo solo detecta virus vivos y no distingue entre talimogene laherparepvec y el VHS-1 no mutado.

Se ha desarrollado un ensayo mediante RCPc que se puede utilizar para detectar específicamente talimogene laherparepvec. El ensayo mediante RCPc no detecta si el talimogene laherparepvec detectado es viable, pero distingue entre talimogene laherparepvec y el VHS-1 no mutado. El VHS-1 no mutado no se detecta con esta prueba, ya que los cebadores para la amplificación por RCP son específicos para las secuencias de genes de talimogene laherparepvec. El ensayo mediante RCPc permite detectar con gran sensibilidad y especificidad secuencias de ADN, así como cuantificar la secuencia diana.

Para confirmar la infectividad viral, se ha desarrollado un ensayo de titulación del virus utilizando como punto final la dosis infecciosa para el 50% del cultivo tisular (DICT<sub>50</sub>). El uso previsto del ensayo es la detección cuantitativa de talimogene laherparepvec a través de DICT<sub>50</sub> en muestras humanas a partir de lesiones representativas de infección por VHS-1 tras la detección por RCP a tiempo real.

##### (b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

En el ensayo clínico propuesto (20120328), únicamente se utilizará RCPc (anteriormente descrito) en la detección e identificación de talimogene laherparepvec en muestras humanas específicas, tal como se define en el protocolo del ensayo clínico.

## F. INFORMACIÓN RELACIONADA CON LA LIBERACIÓN

### 1. Finalidad de la liberación (incluido todo beneficio ambiental potencial significativo esperado)

El objetivo de la liberación es realizar un estudio de acceso ampliado de fase 3b, abierto, multicéntrico y de un solo grupo de tratamiento con talimogene laherparepvec para el tratamiento de sujetos en Europa con melanoma no resecado en estadio IIIB a IVM1c, que no sean elegibles para participar en los ensayos clínicos de talimogene laherparepvec en curso o que no puedan acceder a ellos, hasta que la Comisión Europea apruebe la autorización de comercialización del tratamiento de melanoma (protocolo 20120328).

### 2. ¿Es diferente el lugar de liberación del hábitat natural o del ecosistema en el que se utiliza, se mantiene o se encuentra regularmente el organismo receptor o parental?

Sí (X) No (.)

En caso afirmativo, especifíquese:

El lugar de liberación será un centro médico autorizado para llevar a cabo el ensayo clínico.

### 3. Información relativa a la liberación y a la zona circundante

#### (a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):

Los centros participantes en España son los siguientes:

Nombre de centro	Dirección
Complejo Hospitalario Regional Virgen Macarena	Av. Doctor Fedriani, 3, 41009 Sevilla
Fundación Oncologikoa Fundatzioa	Pº. Dr. Begiristain, 121, 20014 Donostia/San Sebastián
Hospital Universitario de Salamanca	Pº de San Vicente, 58-182, 37007 Salamanca
Complexo Hospitalario Universitario de Ourense	Ramón Puga, 52, 32005 Ourense

Complejo Hospitalario Regional de Málaga	Av. Carlos Haya, s/n, 29010 Málaga
--	------------------------------------

- (b) **Área del lugar (m<sup>2</sup>):**  
(i) **lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>):**  
(ii) **área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>):**

El tamaño de cada centro variará pero es importante tener en cuenta que se prevé que la contaminación del centro en el que se realiza la administración sea mínima, siempre que se adopten las precauciones adecuadas.

- (c) **Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:**

Dada la naturaleza de la administración del producto directamente en los tumores del sujeto y los procedimientos de tratamiento de residuos, se prevé que la exposición de biotopos significativos, áreas protegidas y reservas de agua potable sea mínima. Dado que el organismo parental es un patógeno exclusivo de los seres humanos sin vector conocido, la proximidad a otros biotopos no supone un problema. Las modificaciones genéticas realizadas en el virus parental durante la construcción de talimogene laherparepvec no afectan a su selectividad de las especies huéspedes.

La estabilidad de talimogene laherparepvec en el medio ambiente tampoco difiere de la del VHS-1 no mutado, y perderá rápidamente la viabilidad fuera de las especies objetivo.

- (d) **Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:**

Dado que el organismo parental es un patógeno exclusivo de los seres humanos sin vector conocido, la proximidad a otra flora y fauna no supone un problema.

#### 4. Método y amplitud de la liberación

- (a) **Cantidad de OMG que vaya a liberarse:**

Se suministrarán viales con 1,15 mL de talimogene laherparepvec a las farmacias de los centros de estudio en dos concentraciones: 10<sup>6</sup> UFP/mL o 10<sup>8</sup> UFP/mL.

El volumen máximo de talimogene laherparepvec administrado a cualquier dosis es de 4,0 mL para cualquier lesión individual. La dosis máxima para cualquier tratamiento individual es de 4,0 mL.

**(b) Duración de la operación:**

El promedio estimado de la duración del protocolo por sujeto es de aproximadamente 9 meses. Debido al mecanismo de acción de talimogene laherparepvec, la administración debe continuar durante al menos 6 meses desde el momento de la dosis inicial, siempre que el sujeto no muestre evidencia de un deterioro clínicamente significativo de su estado de salud que requiera la interrupción del tratamiento con talimogene laherparepvec y sea capaz de tolerar el tratamiento.

**(c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:**

Distribución y suministro:

Talimogene laherparepvec es un medicamento en investigación que solo pueden utilizar los profesionales médicos cualificados de un centro de estudio autorizado en ensayos clínicos aprobados.

Amgen se encargará de suministrarlo directamente al centro del estudio y se crearán registros adecuados y se realizarán seguimientos de los envíos de acuerdo con las normas de buena práctica clínica (BPC).

Talimogene laherparepvec se suministra en forma de líquido congelado, estéril, de un solo uso, sin conservantes, en un vial de resina plástica de polímero de olefina cíclica (PCO) con un tapón de elastómero y un cierre de aluminio con tapa de protección tipo flip-off.

Conservación:

Talimogene laherparepvec debe conservarse en un congelador seguro y a una temperatura controlada de -70 °C o inferior en la farmacia o en otro lugar seguro apropiado hasta su uso previsto.

Preparación y administración de dosis:

Las precauciones que se deben tomar durante la preparación y la administración de las dosis se describen en el manual de instrucciones del producto en investigación (MIPI), que se entrega a cada centro de estudio.

Es apropiado para dispensar los viales de fármaco que el producto se extraiga en jeringas en la sala utilizada para la administración del producto, aunque esto también puede realizarse en otros lugares como en la farmacia, y que se sigan las directrices locales del centro.

La zona de inyección debe limpiarse con alcohol antes y después de la inyección, y después cubrirse con un vendaje oclusivo seco antes de que el paciente abandone el centro médico. El vendaje oclusivo debe cubrir la zona de inyección durante 1 semana. Dada la naturaleza de la administración del producto directamente en los tumores del paciente, el uso de un vendaje oclusivo proporciona una barrera física contra la propagación de virus. La ausencia o los bajos niveles de propagación observados durante el desarrollo clínico minimizan el riesgo de exposición de los profesionales médicos que cuidan a los pacientes y de su familia cuando regresan a casa después de haber recibido talimogene laherparepvec en las instalaciones del centro de estudio.

Derramamientos:

En el contexto de este ensayo clínico, es poco probable que los derramamientos constituyan un volumen superior a 4 mL (es decir, 4 viales). Los derramamientos deben tratarse con un agente viricida. Todos los materiales contaminados con talimogene laherparepvec deben desecharse de conformidad con las directrices locales del centro.

Eliminación:

Las modificaciones genéticas realizadas durante la construcción de talimogene laherparepvec a partir del VHS-1 no mutado no afectan a su sensibilidad a la inactivación física y química.

Inactivación física:

El VHS no mutado se inactiva fácilmente fuera del huésped mediante exposición a un pH < 4, a temperaturas > 56 °C durante 30 minutos, a pasteurización (60 °C durante 10 h) y a calentamiento por microondas durante 4 minutos (Croughan y Behbehani, 1988; Jerome y Morrow, 2007).

Inactivación química:

El VHS no mutado se inactiva fácilmente con disolventes lipídicos (Jerome y Morrow 2007). Se puede inactivar mediante Lysol al 0,5% en 5 minutos; Listerine (mezclas de 1:1) en 5 minutos; 2.000 ppm (2.000 µL/L) de lejía en 10 minutos; alcohol isopropílico al 70% (mezclas de 1:1) (Croughan y Behbehani, 1988). El VHS también es susceptible a compuestos de amonio cuaternario (Wood y Payne, 1998). La mayoría de los virus del herpes también son susceptibles a etanol e isopropanol al 30%, ortofenilfenol al 0,12% y glutaraldehído al 0,04% (Prince y Prince, 2001).

Susceptibilidad a agentes antivíricos:

Se pueden utilizar medicamentos antivíricos como aciclovir, valaciclovir y famciclovir para inhibir la replicación del VHS-1 no mutado (Drew, 2004; Usatine y Tinitigan, 2010) y se espera que sean eficaces contra talimogene laherparepvec. Se ha demostrado la sensibilidad *in vitro* de talimogene laherparepvec al aciclovir.

Tras la administración de talimogene laherparepvec en el centro de estudio, los materiales utilizados durante la inyección (p. ej., guantes, agujas y gasas) deberán desecharse de conformidad con las normativas locales/regionales y las normas del centro relativas a la eliminación de residuos biológicos peligrosos.

##### **5. Descripción resumida de las condiciones ambientales medias (clima, temperatura, etc.)**

El riesgo de liberación de talimogene laherparepvec en el medio ambiente no tiene que ver con las características climáticas.

##### **6. Datos pertinentes sobre liberaciones anteriores del mismo OMG, si los hubiera, específicamente relacionados con las repercusiones potenciales de la liberación en el medio ambiente y la salud humana.**

En mayo de 2014 (periodo de notificación del Manual de Investigador de talimogene laherparepvec Edición 12.0, con fecha 09 de octubre de 2014), se habían realizado o se están llevando a cabo diez estudios clínicos en varios tipos de tumores avanzados (tumores sólidos avanzados, melanoma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello [CCECC] y cáncer pancreático), con un total de 430 pacientes tratados con talimogene laherparepvec.

Después de la inyección intratumoral, talimogene laherparepvec se detecta solo transitoriamente en la sangre y la orina de los pacientes. Se han detectado bajos niveles del ADN de talimogene laherparepvec en la superficie de los tumores inyectados, y en un estudio en marcha en el exterior del vendaje. No se ha detectado virus infeccioso en estas muestras. No se han documentado indicios de infección por herpes atribuibles a talimogene laherparepvec fuera del tumor. En algunos estudios, un número de individuos (pacientes o personal médico) han notificado lesiones orales, sin embargo, mediante un cultivo de los virus y análisis de la RCP, se determinó que el agente causal fue el VHS no mutado (VHS endógeno reactivado) y no talimogene laherparepvec. Cabe señalar que la reactivación del VHS-1 no mutado no sería inesperada en la población como un todo.

**G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre este, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental**

**1. Nombre del organismo objeto de investigación (si procede)**

(i)	Orden y taxón superior (animales):	Primate
(ii)	Familia (plantas):	...
(iii)	Género:	Homo
(iv)	Especie:	Homo Sapiens
(v)	Subespecie:	Homo Sapiens Sapiens
(vi)	Cepa:	...
(vii)	Cultivar/línea de reproducción:	...
(viii)	Patovar:	...
(ix)	Nombre vulgar:	Humanos

**2. Mecanismo previsto y resultado de la interacción entre los OMG liberados y el organismo diana (si procede)**

Talimogene laherparepvec ha sido diseñado para replicarse selectivamente en tumores, matar las células tumorales mediante lisis vírica y posteriormente propagarse por el tumor y llevar a cabo la lisis de las células tumorales. Además, la oncolisis de las células tumorales mediante talimogene laherparepvec también libera y expone una gran variedad de antígenos para iniciar una respuesta inmune sistémica, lo que aumenta con la expresión de una proteína estimuladora inmune, el hGM-CSF del virus. Se prevé que los antígenos tumorales liberados sean captados por las células presentadoras de antígeno (CPA), que los conducirán hasta los ganglios linfáticos y estarán presentes en las células T, lo que induce una respuesta inmune. El hGM-CSF aumenta la actividad de las CPA y mejora las respuestas inmunes. Está previsto que esta respuesta inmune proporcione un efecto antitumoral sistémico, como la reducción de los tumores que no entran en contacto directo con talimogene laherparepvec, la reducción de la enfermedad micrometastásica y la protección contra futuras recaídas.

**3. Otras interacciones potencialmente significativas con otros organismos en el medio ambiente**

Talimogene laherparepvec es una versión atenuada del VHS-1, modificada para que la replicación se produzca de forma selectiva en las células tumorales de la población humana objetivo, por lo que es autolimitante. Al igual que con el VHS-1 no mutado, no se sabe si coloniza otras especies ni si existen otras especies conocidas que sean portadoras o vectores en condiciones naturales.

Una considerable cantidad de literatura indica que el VHS-1 suprimido para ICP34.5 se ha utilizado ampliamente sin incidentes en animales y humanos.

**4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor, un carácter más invasivo, etc.?**

Sí (.) No (X) No se sabe (.)

Especifíquese:

Talimogene laherparepvec se ha modificado para que la replicación se produzca de forma selectiva en las células tumorales de la población humana objetivo, por lo que es autolimitante.

**5. Tipos de ecosistemas a los que puede extenderse el OMG desde el lugar de liberación y en los cuales puede quedar establecido**

El virus parental (VHS-1) es un patógeno exclusivo de los seres humanos y las modificaciones genéticas introducidas en la construcción de talimogene laherparepvec no afectan a la gama de huéspedes, pero atenúan su capacidad de replicación en las células normales mediante la supresión funcional del ICP34.5.

Por tanto, la diseminación solo se puede producir entre seres humanos. No obstante, está previsto que la supresión del gen ICP34.5 permita solo una replicación tumoral selectiva y una replicación limitada o no vírica en los tejidos normales.

**6. Nombre completo de los organismos que no son el organismo diana, pero que (teniendo en cuenta la naturaleza del medio ambiente receptor) pueden sufrir accidentalmente daños importantes por la liberación del OMG**

- (i) Orden y taxón superior (animales): ...
- (ii) Familia (plantas): ...
- (iii) Género: ...
- (iv) Especie: ...
- (v) Subespecie: ...
- (vi) Cepa: ...
- (vii) Cultivar/línea de reproducción: ...
- (viii) Patovar: ...
- (ix) Nombre vulgar: ...

## **7. Probabilidad de intercambio genético en vivo**

### **(a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:**

El VHS-1 no mutado es un patógeno exclusivo de los seres humanos. No se prevé la transferencia a ningún otro organismo.

Por consiguiente, la transferencia de material genético se limita a la transferencia víricamente mediada (no integradora) del ADN vírico entre seres humanos y, en teoría, al intercambio genético entre dos cepas del VHS-1 no mutado mediante recombinación homóloga, lo que solo puede ocurrir si las células humanas se infectaron simultáneamente con ambas cepas.

Una variante genética de aparición espontánea de talimogene laherparepvec requeriría un acontecimiento de recombinación inicial que llevara a crear una variante genética propia. Es poco probable que un VHS-1 no mutado se encuentre en el mismo tejido que talimogene laherparepvec, ya que este último se inyecta directamente en las células tumorales y no puede propagarse eficazmente por el tejido normal, mientras que el VHS-1 preexistente se encuentra en los tejidos de la mucosa o en los ganglios neuronales del paciente. La posibilidad de crear variantes genéticas estables con características imprevistas también se minimiza gracias al diseño de la construcción genética de talimogene laherparepvec.

### **(b) De otros organismos al OMG:**

Consulte el apartado G.7(a) anterior.

### **(c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:**

La construcción genética de talimogene laherparepvec está diseñada de tal manera que el gen insertado se encuentra en la región de las supresiones del ICP34.5. Por tanto, la restauración del ICP34.5 causará una supresión simultánea del fragmento de inserción del hGM-CSF (y viceversa). Se considera que cualquier estable (homocigoto) producido de esta manera supondrá un mayor peligro que la propia coinfección por VHS-1 no mutado.

**8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG y sobre su repercusión ecológica, llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)**

Talimogene laherparepvec es una versión atenuada del VHS-1 no mutado. Las modificaciones genéticas no afectan a su gama de huéspedes natural, que está restringida a los seres humanos.

No se han llevado a cabo estudios específicos sobre la transmisión de talimogene laherparepvec entre seres humanos, ya que estos estudios no serían éticos.

No se puede modelar la transmisión humana entre animales tratados y no tratados, ya que no se sabe si la transmisión entre animales del VHS-1 no mutado se produce en la naturaleza, y las modificaciones genéticas realizadas en el VHS-1 no mutado para crear talimogene laherparepvec atenúan el virus y reducen aún más la probabilidad de transmisión.

No obstante, la biodistribución y la propagación del virus ha sido objeto de seguimiento tanto en seres humanos como en animales tras la administración de talimogene laherparepvec (consulte el apartado F.6).

**9. Posibles interacciones ambientalmente significativas con procesos biogeoquímicos (si son diferentes del organismo receptor o parental)**

No se conocen o no se han previsto.

## **H. Información sobre el seguimiento**

### **1. Métodos de seguimiento de los OMG**

Se realizará un seguimiento de los efectos directos e indirectos de talimogene laherparepvec en los sujetos mediante las evaluaciones clínicas que se definen en el protocolo del ensayo clínico. Los investigadores del estudio realizarán un seguimiento de los sujetos durante todo el tratamiento y notificarán los efectos adversos a Amgen Global Safety según los requisitos establecidos en el protocolo.

Amgen llevará a cabo un programa de vigilancia para ayudar a evaluar cualquier riesgo potencial para terceros tras el tratamiento de los sujetos con talimogene laherparepvec.

### **2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema**

Como el VHS-1 es un patógeno exclusivo de los seres humanos, no se propone ningún seguimiento posterior de las repercusiones en el ecosistema.

### **3. Métodos de detección de la transferencia del material genético donado del OMG a otros organismos**

Consulte el apartado E.4.

### **4. Tamaño del área de seguimiento (m<sup>2</sup>)**

No procede

### **5. Duración del seguimiento**

Se realizará un seguimiento mientras el sujeto participe en el estudio, incluido un período de seguimiento de seguridad, tal como se define en el protocolo del estudio, tras la interrupción permanente del estudio.

### **6. Frecuencia del seguimiento**

Se realizarán evaluaciones clínicas de acuerdo con el programa predefinido que se detalla en el protocolo del estudio. En cada visita, se debe preguntar al sujeto si conoce cualquier

posible exposición o acontecimiento que se haya podido producir entre sus contactos cercanos.

El investigador es el responsable de garantizar que todos los SAE y AE observados por él o notificados por el sujeto que se produzcan después de firmar el consentimiento informado hasta un período predefinido posterior a la última dosis de la medicación del estudio se registran en la historia clínica del sujeto y se envían a Amgen. Cualquier SAE debe enviarse a Amgen en un plazo de 24 horas desde que el investigador tenga conocimiento del acontecimiento.

## I. Información sobre el tratamiento posliberación y el tratamiento de residuos

### 1. Tratamiento del lugar tras la liberación

No será necesario tratar las instalaciones del centro del estudio después de su uso, siempre que se sigan las precauciones de manipulación recomendadas al administrar el producto o en caso de derramamientos y roturas accidentales. Sin embargo, las superficies de trabajo deben descontaminarse con un desinfectante químico con capacidad viricida tras la preparación y la administración de talimogene laherparepvec.

### 2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Consulte el apartado I.3.(b).

### 3. (a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los residuos generados por la administración intralesional de talimogene laherparepvec se limitan a:

- Viales y agujas usados.
- Hisopos y elementos utilizados para limpiar la zona de inyección.
- Vendajes usados aplicados a las zonas de inyección.
- Equipo de protección personal utilizado en el punto de administración y al reemplazar o retirar el apósito utilizado.

Los viales con 1,15 mL de talimogene laherparepvec suministrados a las farmacias se proporcionarán en dos concentraciones:  $10^6$  UFP/mL o  $10^8$  UFP/mL.

La dosis máxima total para un paciente individual es de 4 mL (ó 4 viales) por tratamiento. Basándose en una duración mínima de tratamiento de 6 meses, se requerirá un máximo total de 52 viales por sujeto.

Cada administración generará los residuos mencionados más arriba.

### 3. (b) Tratamiento de residuos

Talimogene laherparepvec es sensible a la inactivación por una gran variedad de métodos físicos y químicos habitualmente disponibles (consulte el apartado F.4.(c)).

Como talimogene laherparepvec se administrará en un centro médico, todos los residuos asociados se deberán desechar de conformidad con la práctica estándar sobre eliminación de residuos médicos.

El folleto informativo que se proporciona a cada sujeto indica que los vendajes sucios deben desecharse por medio del centro de estudio en su próxima visita programada. Se proporcionan al sujeto más vendajes, guantes desechables y bolsas con cierre e instrucciones específicas que se deben seguir para minimizar el riesgo de exposición accidental en el medio ambiente.

**J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia**

**1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista**

El único organismo que puede actuar como un mecanismo de propagación de talimogene laherparepvec son los seres humanos, ya que el organismo parental es un patógeno específico de los seres humanos y no es zoonótico en condiciones naturales.

Talimogene laherparepvec es una versión atenuada del VHS-1, modificada para que la replicación se produzca de forma selectiva en las células tumorales. Una considerable cantidad de literatura indica que el VHS-1 suprimido para ICP34.5 se ha utilizado ampliamente sin incidentes en animales y humanos.

Como el virus se atenúa en las células normales, es muy poco probable que la exposición cause su replicación y propagación en los que no van a recibir el tratamiento. Como tal, la probabilidad de propagación es muy baja.

En el caso poco probable de que talimogene laherparepvec se transmita a un receptor humano no deseado, el paciente afectado puede tratarse con tratamientos antivíricos aprobados, como aciclovir, si está clínicamente indicado para aliviar los síntomas de la infección primaria y las posibles recurrencias (si se considera necesario). Se pueden mitigar nuevas propagaciones del virus con materiales educativos que permitan tomar conciencia de la infección y conocer las medidas de prevención que se pueden adoptar para prevenir la transmisión a las personas cercanas (prácticas estándar como lavarse con frecuencia las manos y evitar compartir toallas, cubiertos, vasos y el contacto íntimo mientras las úlceras son visibles).

Cualquier propagación de talimogene laherparepvec a receptores humanos no deseados es probable que se limite a casos aislados en ubicaciones geográficas remotas. El riesgo de infección generalizada se considera insignificante.

**2. Métodos de eliminación del OMG o de los OMG de las áreas potencialmente afectadas**

Talimogene laherparepvec no puede persistir fuera de su organismo huésped durante largos períodos de tiempo ni mantener su viabilidad. Como es sensible incluso en condiciones relativamente adversas, se considera muy poco probable que se produzca

una propagación en el medio ambiente de fómites, y talimogene laherparepvec rápidamente dejaría de ser viable en las condiciones predominantes.

Se pueden descontaminar las zonas que ha frecuentado un paciente recién tratado (su hogar o la sala de reconocimiento del centro médico) aplicando desinfectantes químicos con capacidad viricida a las áreas con las que haya podido entrar en contacto.

**3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran estar expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma**

No es necesario descontaminar las plantas, los animales (no humanos) ni la tierra, ya que el organismo es un patógeno específico de los seres humanos y rápidamente dejará de ser viable fuera del huésped humano.

**4. Planes de protección de la salud humana y del medio ambiente en caso de que se produzca un efecto no deseable**

No existen planes para aislar un área cuando se produzca una transferencia horizontal entre un paciente que reciba talimogene laherparepvec y un receptor humano no deseado. Se pueden implementar las medidas descritas anteriormente en el apartado J.1 para reducir el riesgo de propagación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Boivin G, Goyette N, Sergerie Y, et al. Longitudinal evaluation of herpes simplex virus DNA load during episodes of herpes labialis. *J Clin Virol*. 2006;37(4):248-251.

Brady and Bernstein. Treatment of herpes simplex virus infections. *Antiviral Research*. 2004;61(2):73-81.

Chayavichitsilp P, Buckwalter JV, Krakowski AC, et al. Herpes simplex. *Pediatrics in Review*. 2009;30(4):119-129.

Croughan WS & Behbehani AM. Comparative study of inactivation of herpes simplex virus types 1 and 2 by commonly used antiseptic agents. *Journal of Clinical Microbiology*. 1988;26(2): 213-215.

Drew WL Herpesviruses. In K. J. Ryan, & C. G. Ray (Eds.), *Sherris medical microbiology: An introduction to infectious diseases* (4th ed., pp. 555-576). USA: McGraw Hill. 2004.

Duffy et al. Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nature Reviews Genetics*. 2008;9:267-276.

Dulbecco R. Production of Plaques in Monolayer Tissue Cultures by Single Particles of an Animal Virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1952;38:747-752.

Jerome KR & Morrow RA. Herpes simplex viruses and Herpes B virus. In Murray PR (Ed.), *Manual of clinical microbiology* Washington, D.C.: ASM Press. 2007;(9<sup>th</sup> ed):1523-1536).

Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev*. 2004.

Miller GG & Dummer JS. Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(4):741-747.

Prince HN & Prince DL. Principles of viral control and transmission. In S. S. Block (Ed.), *Disinfection, sterilization and preservation*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2001;5th ed:543-571.

Rozenberg F, Deback C, Agut H. Herpes simplex encephalitis: from virus to therapy. *Infectious disorders drug targets*. 2011;11(3):235-250.

Rudnick and Hoekzema. Neonatal Herpes Simplex Virus Infections. *Am Fam Physician*. 2002;15,65(6):1138-1142.

Stewart et al. Herpesvirus infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect. Dis*. 1995;21(Suppl 1):S114-S120.

Thompson C, Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infections: where are we now? *Adv Exp Med Biol*. 2011;697:221-230.

Usatine PA and Tinitigan R. Nongenital Herpes Simplex Virus. *American Family Physician*. 2010;82(9).

Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis*. 1998;26:541-55.

Whitley RJ. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Research*. 2006;71(2-3):141-148.