



## **EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UN ADENOVIRUS MODIFICADO GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/11/27)**

### **Título del ensayo:**

“Ensayo clínico en fase 1 para evaluar el tratamiento de tumores infantiles del sistema nervioso central refractarios o recurrentes con ICOVIR5”.

### **Características del ensayo:**

La Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús presenta una solicitud para realizar un estudio cuyo objetivo es determinar la dosis máxima tolerada (DMT) de la infusión del adenovirus oncolítico de replicación condicionada ICOVIR-5, en pacientes con tumores del sistema nervioso central, así como determinar la seguridad, perfil de toxicidad y datos preliminares de eficacia y, si la hay, proponer una dosis segura para subsiguientes estudios (dosis recomendada). Por otra parte, se evaluará la biodistribución del ICOVIR-5 en suero y tumor en los pacientes con tumores del sistema nervioso central tratados con una infusión de dicho OMG directamente en el tumor.

El OMG es un adenovirus oncolítico derivado del HAd5 (adenovirus humano salvaje del serotipo 5), que ha sido construido para el tratamiento sistémico de tumores diseminados.

Está previsto llevar a cabo el ensayo en el Hospital Universitario Infantil Niño Jesús, situado en Madrid. Los pacientes tratados se mantendrán en el hospital durante al menos las 24 horas posteriores a la inyección. Estarán alojados en habitaciones aisladas, de las que el paciente no podrá salir hasta que las muestras de sangre, orina y esputo resulten negativas para la presencia de adenovirus, y no se observen efectos secundarios a su administración.

El OMG se inyectará en los tumores directamente o vía endovenosa. Se estima que en el ensayo intervendrán un total de unos 30 pacientes, en un sistema de escalada de dosis.

Se indicará a los pacientes las medidas de seguridad adicionales que deberá tomar tras recibir el alta médica e irse a casa (medidas de higiene personal, desinfección de heces y orina, evitar contacto con población sensible, etcétera).

El personal sanitario que se encargue de la manipulación del OMG recibirá información sobre el mismo. Durante el manejo de ICOVIR- 5 el personal utilizará mascarilla, bata desechable, guantes y gafas.

Está previsto iniciar el reclutamiento de los pacientes en junio de 2011, y los últimos pacientes se incluirán en junio de 2012.



## **Características del OGM:**

El OGM se denomina ICOVIR-5, y se trata de un adenovirus oncolítico derivado de HAd5, diseñado para el tratamiento sistémico de tumores diseminados. Su genoma contiene diversas modificaciones (HAd5-DM-E2F-K- $\Delta$ 24-RGD) que le confieren capacidad de replicación selectiva en células tumorales en las que la ruta de retinoblastoma/E2F se encuentra desregulada. Más concretamente:

- Organismo receptor: Adenovirus humano salvaje (Had) del serotipo 5, denominado HAd5, que está clasificado como tipo 2 de riesgo. Dicho adenovirus es capaz de replicar en células de humanos, pero también en ratas aldoneras y en algunos tipos de hámster.
- Organismo donante: Fragmentos del genoma humano y sintéticos.
- Fragmentos de inserción: El genoma de ICOVIR-5 contiene 5 inserciones respecto el genoma de HAd5:
  - Aislante genético del gen de la distrofia miotónica del genoma humano DM-1: Genbank L08835.
  - Promotor del gen de E2F1 del genoma humano: Genbank S74230.
  - Secuencia humana de Kozak: secuencia CCACC.
  - Secuencia artificial de unión a integrina de la familia  $\alpha_v$ : secuencia TGTGACTGCCGCGGAGACTGTTTCTGC.

## **Identificación de riesgos potenciales:**

### **1) Estabilidad genética:**

Se ha comprobado que los adenovirus modificados genéticamente son estables si el tamaño de su genoma no excede el 105% del tamaño del genoma del adenovirus salvaje, ya que genomas más grandes hacen que el virus crezca más lentamente, y sufra reordenaciones espontáneas que pueden dar lugar a la pérdida de secuencias de ADN no esenciales. En ICOVIR-5 puede ser considerado igual de estable que el virus nativo HAd5, puesto que su genoma no supera el 105% el tamaño de virus sin modificar.

### **2) Patogenicidad:**

El ICOVIR-5 contiene distintos elementos que le confieren replicación selectiva en células tumorales, por lo que puede considerarse menos patógeno que el virus nativo HAd5.

El virus HAd5 está clasificado dentro del grupo 2 de riesgo. Los adenovirus pueden producir diferentes infecciones en el organismo humano (infecciones del tracto respiratorio, del tracto digestivo, oculares y genito-urinarias), sobre todo en niños.

Se llevarán a cabo las evaluaciones clínicas habituales para determinar los posibles efectos directos e indirectos del OGM en los pacientes (efecto antitumoral y toxicidad): exploración física, ECG, constantes vitales (frecuencia cardíaca y presión arterial), notificación de acontecimientos adversos,



evaluación de reacciones en el punto de inyección, histología y evaluaciones inmunitarias. Por otro lado, se realizará un seguimiento de los pacientes durante los dos años siguientes a la administración de las inyecciones.

### **3) Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación:**

Los adenovirus pierden rápidamente su actividad a temperatura ambiente, pero como esta pérdida es logarítmica a tiempos largos presentan una cierta estabilidad. En cualquier caso, normalmente la cantidad de virus remanente está por debajo del umbral de infectividad. Por otra parte, los adenovirus son sólo parcialmente resistentes a agentes químicos y físicos.

Cabe destacar que el OMG es capaz de propagarse solamente en células tumorales, mientras que en aquellas células no tumorales podrá introducirse pero en ningún caso podrá expresar proteínas virales ni replicarse eficientemente, no produciéndose transmisión de material genético.

El notificador ha presentado los resultados de estudios de biodistribución y de excreción en sangre del ICOVIR-5 con el modelo de ratón y en el modelo de hámster. En los estudios de biodistribución se comprobó que el OMG se distribuye en diferentes órganos de ratón y hámster (hígado, bazo, riñón, pulmón, corazón y tumor), y que su concentración va disminuyendo con el tiempo probablemente por la incapacidad del ICOVIR-5 de replicarse en los tejidos no tumorales, y por el efecto del sistema inmune del huésped. En el caso del estudio de excreción del vector por vía sanguínea en ambos modelos, no se detectó la presencia de genomas de ICOVIR-5 en ninguna de las muestras analizadas.

Teniendo en cuenta la experiencia clínica previa de otros virus oncolíticos, se espera que tras la administración endovenosa del ICOVIR-5, éste se elimine de la sangre rápidamente durante las primeras horas tras la inyección. Aunque no se disponen de datos concretos con ICOVIR-5, los ensayos clínicos previos con otros adenovirus oncolíticos han demostrado que además de la sangre, el virus puede ser excretado del organismo del paciente vía esputo, salivo o heces.

Durante el estudio clínico se tomarán muestras para realizar un estudio de distribución del OMG. Para este fin se obtendrán muestras de sangre para determinar títulos de ICOVIR-5 en plasma, su replicación y la presencia de anticuerpos antiadenovirus (días 0, 1, 2, 5, 12, 19, 26 y final de tratamiento). También se obtendrán muestras biológicas de heces, orina y esputo en los días 0, 5, 12, 19, 26 y al finalizar el tratamiento. **La Comisión Nacional de Bioseguridad solicita que se remita los resultados de los estudios de biodistribución, tan pronto como estén disponibles.**

Por último, **la Comisión Nacional de Bioseguridad insiste en que se cumplan rigurosamente los procedimientos a seguir por los operarios, los familiares y los propios pacientes**, descritos en la notificación.



#### **4) Efectos sobre la salud humana, otros organismos no diana y el medio ambiente:**

Los pacientes recibirán el tratamiento de ICOVIR-5 en habitaciones aisladas, en un área de acceso restringido y señalizada, y a la que únicamente tendrán acceso el personal sanitario a cargo del paciente y los acompañantes autorizados.

No es de esperar que ICOVIR-5 interactúe con organismos distintos del objetivo porque tiene una selección de huéspedes muy limitada y por la forma propuesta para la difusión. Debido al hecho que ICOVIR-5 no da lugar a infecciones productivas en huéspedes distintos del hombre, y que las modificaciones genéticas introducidas en ICOVIR-5 no modifican la especie-especificidad del virus, la probabilidad de transmisión productiva de ICOVIR-5 a animales es prácticamente nula. En el caso improbable de que se produzca la administración involuntaria a organismos distintos del objetivo, la propia selectividad del virus impediría su diseminación entre células no tumorales.

#### **5) Control y tratamiento de residuos.**

Los residuos generados durante la actividad de manipulación del ICOVIR-5, y los que hayan podido estar en contacto con el producto, serán depositados en contenedores especiales de bioseguridad y posteriormente será incinerados.

El material clínico (agujas, jeringas, viales, torundas, apósitos, vendas de los pacientes, batas y gafas de un solo uso y material de limpieza) se desactivará mediante autoclavado, y posteriormente será incinerado. A los residuos líquidos y a las superficies se les aplicará un desinfectante adecuado.

**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, los ensayos no suponen un riesgo significativo para la salud humana, la salud animal y/o el medio ambiente.**

Una vez concluidos estos ensayos se remitirá un **informe de resultados** de los mismos a la Comisión Nacional de Bioseguridad. En dicho 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 4 de julio de 2011