



## EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UN ADENOVIRUS MODIFICADO GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/12/17)

### Título del ensayo:

“Ensayo clínico, abierto, de Fase I para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con células mesenquimales autólogas infectadas con un nuevo adenovirus oncolítico en el tratamiento de pacientes pediátricos con tumores sólidos refractarios o recidivantes”. CELYVIR.

### Características del ensayo:

El CELYVIR es el producto obtenido mediante la infección de las células mesenquimales por el virus ICOVIR-5 para su administración por infusión intravenosa. El ICOVIR-5 es un adenovirus oncolítico derivado del HAd5 (adenovirus humano salvaje del serotipo 5), que ha sido construido para el tratamiento sistémico de tumores diseminados.

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 intravenosa de CELYVIR en pacientes con tumores sólidos, así como determinar la seguridad, perfil de toxicidad y datos preliminares de eficacia, proponer una dosis segura para subsiguientes estudios (dosis recomendada), y evaluar la biodistribución del adenovirus oncolítico de replicación condicionada ICOVIR-5. Por otra parte, se evaluará la biodistribución del adenovirus oncolítico de replicación condicionada ICOVIR-5, en suero y tumor en los pacientes con tumores sólidos tratados con una infusión de células mesenquimales autólogas infectadas con el adenovirus.

Está previsto llevar a cabo el ensayo en el Hospital Universitario Infantil Niño Jesús, situado en Madrid. Los pacientes estarán en observación durante cuatro horas tras la infusión, y después se les dará el alta.

La infusión de células mesenquimales infectadas con ICOVIR-5 se realizará en un acto quirúrgico. La dosis inicial será 500.000 células/Kg de peso del paciente. Si es bien tolerada la primera dosis, se administrará la siguiente dosis con un incremento de 250.000 células/Kg, hasta un máximo de 10 infusiones (dosis máxima de 2.500.000 células/Kg). Se estima que en el ensayo intervendrán unos 12-15 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). En cualquier caso, **la Comisión Nacional de Bioseguridad considera necesario que el notificador elabore una hoja informativa clara y fácilmente comprensible para los pacientes** sobre la naturaleza del tratamiento, los posibles riesgos del mismo, las precauciones a tomar en su domicilio, y la comunicación al investigador de cualquier efecto observado en relación con el tratamiento. Deberá enviarse una copia de dicha nota a la Comisión Nacional de Bioseguridad.



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

Está previsto iniciar el reclutamiento de los pacientes en mayo de 2012, y los últimos pacientes se incluirán en mayo de 2013.

### **Características del OGM:**

El ICOVIR-5 es 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:
  - o La sustitución de parte de promotor endógeno de E1A por el promotor E2F-1 para controlar la expresión de la proteína viral E1A.
  - o La inserción de una secuencia “aislante” (DM) precediendo el promotor.
  - o La inserción de una secuencia kozak en el codón de inicio de E1A (K).
  - o La presencia de una delección de 8 aminoácidos en el dominio de unión de E1A con pRb (delección  $\Delta$  24).
  - o La inserción del tripéptido RGD en la fibra viral.

En base a las características de las células tumorales y de las modificaciones introducidas en el genoma de ICOVIR-5, se espera la replicación selectiva de ICOVIR-5 en las células tumorales lo que provocará la eliminación selectiva de las células malignas y la amplificación de la dosis inicial de ICOVIR-5 dentro de la masa tumoral. Al llegar a los márgenes del tumor, ICOVIR-5 entrará en las células no tumorales, pero allí es incapaz de expresar las proteínas del adenovirus y no puede activar su replicación, con lo cual no se propaga. De esta forma se consigue se espera eliminar los tumores de los pacientes con tumores sólidos.

### **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 CELYVIR.

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

La estabilidad ambiental de ICOVIR-5 será igual a la del virus nativo HAd5, que es rápidamente eliminado por desinfectantes estándar.

Cabe destacar que el OGM 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 dispone 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 OGM 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.

En los estudios de uso pasivo con CELYVIR la mayoría de las determinaciones hechas en sangre y orina resultaron negativas para el virus. En cualquier caso, la **Comisión Nacional de Bioseguridad considera necesario que se aproveche el ensayo clínico para realizar estudios de biodistribución del OGM**, para asegurar que no se disemina en el medio ambiente a través de los fluidos corporales de los pacientes que participen en el ensayo. **Los resultados obtenidos de los**



**estudios de biodistribución deberán remitirse a la Comisión Nacional de Bioseguridad tan pronto como estén disponibles.**

#### **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.**

El material proveniente de la preparación de CELYVIR a infundir a los pacientes se manipulará como residuos biológicos de clase 2 y se eliminarán en contenedores específicos, que posteriormente serán recogidos para su gestión por una empresa acreditada.

En general, está previsto que los residuos sólidos (como batas, gafas, etc) se desactiven mediante autoclavado, y después se incineren convencionalmente. A los residuos líquidos y las superficies se les aplicará un desinfectante adecuado (como puede ser el Virkon). Todos los demás residuos (vendajes, torundas, etc.) se incinerarán en el centro hospitalario de la misma forma que los residuos clínicos habituales.

**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 5 de junio de 2012