

**Virus Oncolíticos**  
**Consideraciones para la evaluación de la excreción (Shedding)<sup>1</sup>**

**VERSIÓN 1**

<b>Histórico del documento</b>	<b>Fecha</b>	<b>Descripción de los principales cambios</b>
Versión 1	Diciembre 2020	

---

<sup>1</sup> Este documento no ha sido adoptado por la Comisión Europea y, por lo tanto, no contiene la posición oficial de la Comisión Europea

## I. Introducción

Los virus oncolíticos pueden usarse en un entorno clínico para tratar neoplasias malignas. Los virus oncolíticos pueden consistir en cepas atenuadas de virus con una capacidad inherente para selectivamente infectar y/o replicarse y destruir células tumorales, o virus modificados genéticamente diseñados para selectivamente infectar y/o replicarse y destruir células tumorales. Los ejemplos de virus oncolíticos incluyen, entre otros, adenovirus, virus del herpes simple, virus vaccinia, virus del sarampión y reovirus.

Desde el punto de vista medioambiental, una de las principales preocupaciones vinculadas a la administración de medicamentos basados en virus oncolíticos es la liberación de virus oncolíticos a través de las secreciones y/o excreciones del paciente (“Shedding”).

## II. Principios generales

1. Se espera que se analice la diseminación lo antes posible en el desarrollo clínico.

Puede usarse la información disponible de la misma cepa o serotipo del virus oncolítico para obtener conclusiones sobre la diseminación y/o para el diseño y el alcance de los estudios de diseminación.

Si se introducen modificaciones genéticas, la extrapolación puede ser posible si las modificaciones no alteran el perfil patogénico o virulento, el tropismo, la capacidad de replicarse y/o el perfil de diseminación del virus. Además, debe tenerse en cuenta la ubicación del tumor o tumores diana y las metástasis, la vía de administración y la dosis administrada para evaluar en qué medida puede ser posible la extrapolación de datos de un medicamento anterior. El solicitante debe proporcionar una justificación sobre la relevancia de la información ya disponible.

2. Al comienzo del desarrollo clínico, si no hay experiencia clínica previa con la misma cepa o serotipo de virus oncolítico, el potencial de diseminación puede evaluarse en base a los datos relevantes no clínicos disponibles de diseminación, y/o a los datos de biodistribución.

En general, si no se dispone de datos relevantes, se debe suponer la diseminación y se deben implementar las medidas apropiadas para minimizar el riesgo.

3. Durante la realización de un ensayo clínico con virus oncolíticos, generalmente se espera que se recopile información sobre el potencial de diseminación del medicamento. Sin embargo, la ausencia de recopilación de datos de diseminación puede estar justificada cuando se dispone de información de ensayos previos o experiencia clínica previa con la misma cepa o serotipo de virus oncolítico. Por ejemplo, si se han obtenido datos suficientes sobre la diseminación durante el desarrollo clínico temprano, la omisión del análisis de la diseminación en el ensayo confirmatorio puede estar justificada.

4. Debería aplicarse un enfoque basado en el riesgo para determinar el diseño y el alcance de los estudios de diseminación, así como, cuando corresponda, en la definición de medidas apropiadas de minimización de riesgos. Se deben tener en cuenta los siguientes aspectos, entre otros:

- (i) *Patogenicidad del virus de tipo silvestre*. El nivel de esfuerzo para caracterizar el perfil de diseminación del medicamento debe ajustarse a la patogenicidad del virus de tipo silvestre. En el caso de los virus patógenos, se espera un estudio completo del perfil de diseminación en estudios no clínicos antes de administrar el medicamento a humanos. Asimismo, también se espera una recopilación

completa de datos de diseminación durante el ensayo clínico. Por el contrario, pueden aceptarse datos menos detallados si el medicamento deriva de virus poco patógenos, siempre que no se haya introducido ninguna modificación genética que pueda hacer que el virus recombinante sea más patógeno o virulento.

- (ii) *Información disponible sobre el tropismo del virus oncolítico*: Cuando sea relevante, se debe considerar si el virus/vector en sí ha sido modificado genéticamente para alterar el tropismo celular/tisular en comparación con la cepa o serotipo de tipo silvestre.
- (iii) *Rango de hospedadores*: El nivel de esfuerzo para caracterizar el perfil de diseminación del medicamento debe tener en cuenta si el virus afecta solo a los seres humanos o si es capaz de infectar a otras especies. Cuando los animales sean susceptibles de ser infectados, se deberían intensificar los esfuerzos también en la implementación de medidas de minimización de riesgos.
- (iv) *Disponibilidad de tratamiento*: si no se dispone de un tratamiento contra la infección por el virus de tipo silvestre, se deben intensificar los esfuerzos en la caracterización del perfil de diseminación y en la implementación de las medidas de minimización de riesgos.
- (v) *Modificaciones genéticas introducidas que atenúan al virus recombinante*: Los virus oncolíticos pueden modificarse para atenuar su capacidad de replicarse en células no tumorales o para reducir la virulencia o la latencia en los pacientes tratados. Si bien estas modificaciones pueden alterar el perfil de eliminación del medicamento (frente al virus de tipo silvestre), la estabilidad de estas modificaciones debe tenerse debidamente en cuenta. En particular, se debe considerar el potencial de recombinación o reversión del genotipo y, según corresponda, se deben implementar medidas de minimización de riesgos específicas.

### **III. Estudios no clínicos**

Los resultados de estudios de diseminación con animales pueden ayudar a comprender el perfil de eliminación de virus oncolíticos en humanos. El análisis de la diseminación del virus se puede integrar como parte de otros estudios no clínicos. Sin embargo, los modelos animales presentan limitaciones inherentes, como una permisividad diferente del virus en animales en comparación con los humanos o una inmunidad preexistente que puede afectar a la infectividad o la eliminación del virus. Por esa razón, la ausencia de diseminación viral en un estudio con animales puede no ser suficiente justificación para renunciar a la recopilación de información sobre diseminación durante la realización del ensayo clínico<sup>2</sup>.

Cuando exista experiencia previa relevante en seres humanos (la misma cepa o serotipo de virus oncolítico y la misma vía de administración), es posible que no se requiera la obtención de nuevos datos de diseminación en estudios no clínicos. En tales casos, se deben implementar medidas de minimización de riesgos de acuerdo con el perfil de diseminación y los riesgos identificados durante la realización del ensayo clínico.

### **IV. Recopilación de datos de diseminación en estudios clínicos**

#### **1. Muestras:**

---

<sup>2</sup> Sin embargo, es posible que el promotor implemente medidas estrictas de minimización de riesgos para las primeras fases y recopile información de eliminación en fases posteriores.

Los tipos de muestras que deben recogerse dependen de las características específicas del medicamento, teniendo en cuenta los siguientes elementos:

- (i) Ruta de transmisión y patrón de diseminación del virus de tipo silvestre. Por ejemplo, si el virus de tipo silvestre se propaga a través de aerosoles, las muestras a considerar incluyen saliva e hisopos nasofaríngeos.
- (ii) Tropismo del virus oncolítico.
- (iii) Vía de administración del medicamento: por ejemplo, si un medicamento se administra por vía intradérmica, el estudio de diseminación debe considerar el riesgo de diseminación desde el lugar de administración. Con este fin, se espera la toma de muestras de piel en el lugar de la inyección.
- (iv) La ubicación del tumor. Por ejemplo, si el tumor se encuentra en la cavidad oral, laringe, faringe o esófago, se espera la toma de muestras de saliva.

## 2. Duración del seguimiento:

La duración del seguimiento de la diseminación debe decidirse caso por caso teniendo en cuenta:

- (i) *Las características de la cepa de tipo silvestre de la que se deriva el medicamento en investigación.* Por ejemplo, si se sabe que el virus de tipo silvestre es persistente, se debe considerar una mayor duración del control de la diseminación.
- (ii) *La capacidad de replicación.* El potencial de diseminación es típicamente mayor en el caso de virus oncolíticos con capacidad de replicación, ya que dicho virus puede estar presente en el paciente tratado durante un período de tiempo prolongado y puede aumentar en cantidad, lo que afecta la extensión y duración de la diseminación.
- (iii) El estado inmunológico del paciente: en el caso de pacientes inmunoincompetentes, la eliminación del virus puede ser más lenta que en el caso de pacientes inmunocompetentes. Por tanto, si el medicamento está destinado a ser administrado a pacientes inmunodeprimidos, es posible que la duración de los estudios de diseminación deba ser mayor.

La recogida y el análisis de muestras deben continuar hasta que se detecten múltiples muestras consecutivas negativas. Los puntos de tiempo elegidos deben ser relevantes considerando también la necesidad de detectar virus derivados de la replicación viral en las células tumorales. Se puede proporcionar una justificación para un enfoque alternativo.

Sin embargo, si los medicamentos se basan en un virus que tiene el potencial de reactivación de la latencia, la ausencia de diseminación viral en un período de tiempo especificado no puede excluir la diseminación en un momento posterior. En tales casos, la posibilidad de una diseminación tardía debe considerarse como parte de la evaluación del riesgo ambiental y, cuando proceda, teniendo en cuenta las características específicas del producto, deben considerarse medidas de control.

## V. Ensayos analíticos

Los métodos de detección utilizados deben ser los adecuados para detectar la diseminación del virus recombinante.

Las técnicas utilizadas para evaluar el potencial de diseminación del virus oncolítico deben ser lo suficientemente sensibles. Los datos presentados deben ir acompañados de una explicación de los parámetros de calidad (por ejemplo, límite de detección, especificidad). Deben utilizarse métodos analíticos cualificados.

Se recomienda seguir un enfoque escalonado. Como primer paso, se recomienda un ensayo cuantitativo basado en un análisis por PCR para detectar material genético viral/o del vector (qPCR). La qPCR no permite diferenciar entre virus intactos con potencial infeccioso y virus degradados que ya no pueden infectar. Por tanto, como segundo paso, se recomienda evaluar la infectividad. Deben tenerse en cuenta los datos sobre infectividad al proponer medidas de minimización de riesgos.

Si la cantidad de material diseminado detectado por qPCR está por debajo del límite de detección del ensayo de infectividad, puede estar justificado no realizar el ensayo de infectividad.

Cuando se utilicen métodos analíticos que no permitan distinguir entre virus infecciosos y degradados, debe asumirse que el material diseminado es infeccioso.

## VI. Medidas de minimización de riesgos

Se deben implementar medidas de minimización de riesgos para minimizar la exposición de terceras personas, incluidos los profesionales sanitarios y los contactos cercanos. Se debe prestar especial atención en minimizar la exposición de las personas inmunodeprimidas y otras poblaciones vulnerables.

La necesidad de medidas específicas de minimización de riesgos debe evaluarse teniendo en cuenta los riesgos identificados, teniendo en cuenta, por ejemplo, el potencial de diseminación identificado, el potencial del virus oncolítico para replicarse en el medio ambiente, así como otros aspectos como la capacidad del virus diseminado para sobrevivir en superficies y en el agua. Por ejemplo, podría ser apropiado proporcionar instrucciones al paciente y a los miembros de la familia para minimizar la exposición de terceros, incluida la recomendación de medidas específicas de saneamiento.

Por último, se espera que, si los animales pueden ser infectados, se deben considerar medidas adecuadas para limitar la exposición de las mascotas susceptibles u otros animales en las inmediaciones del paciente tratado.

La siguiente tabla ilustra las posibles medidas de minimización de riesgos que podrían considerarse cuando no se puede excluir la diseminación y cuando el virus recombinante representa un riesgo para la salud humana y el medio ambiente. Se enfatiza que estas medidas se proporcionan solo con fines ilustrativos y se requiere un análisis caso por caso<sup>3</sup>.

Diseminación por contacto directo o vía respiratoria	Deben implementarse medidas apropiadas de control de infecciones para minimizar el riesgo ambiental; p.ej.: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Recomendaciones de buenas prácticas de higiene para pacientes/cuidadores:<ul style="list-style-type: none"><li>• cubrirse la boca y la nariz al toser o estornudar con un pañuelo desechable y</li></ul></li></ul>
--	--

<sup>3</sup> Pueden ser necesarias medidas adicionales en los casos en que se aplique el marco de uso confinado con el fin de evitar que se libere al medio ambiente.

	<p>desechar los pañuelos sucios después de su uso;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lavado frecuente de manos con agua y jabón o uso de productos a base de alcohol.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La ropa, la ropa de casa, incluidos los trapos de limpieza, se deben lavar al menos a 60 ° C de forma regular. La casa debe limpiarse regularmente con limpiadores domésticos estándar.</li> <li>▪ Se deben considerar medidas de distanciamiento social, en particular con respecto a las personas inmunodeprimidas o poblaciones vulnerables (evitar tocar, besar o abrazar, evitar compartir cubiertos o vasos).</li> <li>▪ Los pacientes con síntomas respiratorios (por ejemplo, congestión nasal, tos) deben evitar los lugares públicos abarrotados o mal ventilados y, cuando corresponda, evitar el contacto con animales o mascotas susceptibles.</li> </ul>
Diseminación en los fluidos corporales	En general, se deben considerar medidas para evitar la exposición de la población vulnerable.
Diseminación a través de la orina/heces	<p>Se deben proporcionar instrucciones sobre los procedimientos de higiene a los pacientes/cuidadores (por ejemplo, lavado de manos, limpieza de superficies que estuvieron en contacto con fluidos corporales, uso de inodoro separado (si es posible), agregar lejía o productos equivalentes al inodoro después de cada uso, no compartir utensilios como toallas).</p> <p>En el caso de pacientes pediátricos, los pañales desechables deben sellarse en dos bolsas de plástico antes de desecharlos con la basura doméstica. Pueden ser necesarias otras medidas, como agregar lejía en las bolsas de plástico selladas.</p>
Diseminación a través de la saliva	Se deben proporcionar a los pacientes/cuidadores recomendaciones para minimizar la exposición de terceros (por ejemplo, no besar, no compartir cubiertos o vasos, etc.)
Diseminación a través del esperma o secreciones vaginales	Se debe recomendar la abstinencia sexual o el uso de preservativos a los pacientes y/o parejas sexuales.

<p>Diseminación a través del lugar de inyección, pústulas o heridas</p>	<p>Se deben proporcionar instrucciones sobre el uso de apósitos oclusivos o no oclusivos a los pacientes/cuidadores, incluida la recomendación de usar ropa protectora (guantes) al cambiar/manipular los apósitos. Además, también se deben proporcionar instrucciones para la eliminación de los mismos (los apósitos usados deben colocarse en una bolsa sellada y tirarse a la basura doméstica o devolverse al sitio del estudio para su eliminación).</p> <p>Se pueden proporcionar kits que contengan todos los materiales necesarios para cambiar el apósito (guantes, apósito nuevo, bolsa de basura, etc.).</p> <p>Las poblaciones vulnerables deben evitar el contacto físico directo con el lugar de administración, pústulas/heridas y materiales contaminados.</p> <p>En ciertos casos (por ejemplo, para el virus vaccinia oncolítico), se puede indicar a los pacientes que devuelvan las bolsas con los apósitos oclusivos usados al sitio del ensayo clínico para su eliminación.</p>