



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UN ADENOVIRUS MODIFICADO GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/13/04)

Título del ensayo:

“Ensayo clínico fase I multicéntrico, abierto, con escalado de dosis del adenovirus oncolítico VCN-01 por inyección endovenosa solo y en combinación con gemcitabina por vía endovenosa en pacientes con tumores sólidos avanzados”.

Características del ensayo:

La empresa VCN Biosciences presenta una solicitud para realizar un estudio clínico nacional y multicéntrico de fase I en pacientes con tumores sólidos avanzados y metastásicos en los que se administrará VCN-01 por vía endovenosa tanto solo como en combinación con gemcitabina por vía endovenosa

Está previsto llevar a cabo el ensayo clínico en el Centro Integral Oncológico Clara Campal (Hospital Universitario Madrid Sanchinarro) y el Servicio de Oncología Médica del Instituto Catalán de Oncología (Hospital Durán y Reynals, de Barcelona).

En el presente estudio fase I se propone utilizar cuatro niveles de escalado de dosis (1xE11 vp, 1xE12 vp, 3.3xE12 vp y 1xE13 vp). Cada paciente recibirá una única infusión del OMG por vía endovenosa a la dosis que le corresponda. Se estima que serán necesarios aproximadamente entre 20 y 24 pacientes. El total de tratamiento se calcula en 28 días, y la duración de la intervención se estima alrededor de unos 30 - 45 minutos. El OMG se suministrará en viales cerrados y debidamente etiquetados y se liberará exclusivamente para el uso clínico descrito.

La administración de VCN-01 será responsabilidad del personal médico, y se hará de conformidad con el protocolo clínico y en cumplimiento de la Buena Práctica Clínica, en una habitación individualizada del hospital. Todas las zonas en que se manipule y administre VCN-01 serán de acceso controlado y se limitará al personal autorizado del hospital que haya recibido formación sobre las medidas de control de la infección.

El personal involucrado deberá ponerse bata desechable, guantes, gafas de seguridad, mascarilla protectora tipo FFP3 y polainas. Antes de empezar el tratamiento con VCN-01, se colocarán en la puerta de la sala un letrero visible advirtiendo del tratamiento, las restricciones y los posibles riesgos, y dentro de la habitación los contenedores de residuos de tipo III.

El producto se preparará en la farmacia del hospital en condiciones asépticas, dentro una cabina de seguridad biológica de clase 2, que será descontaminada antes y después de la manipulación.

Se vigilará estrictamente el potencial de diseminación del virus desde los fluidos biológicos de los pacientes. Se han redactado unas instrucciones detalladas para evitar una posible diseminación del OMG y se harán llegar a todo el personal involucrado en la manipulación del producto, a los pacientes y a sus familiares.



El notificador pretende iniciar el ensayo clínico en abril de 2013, y terminar en diciembre de 2014.

Características del OGM:

El OMG (VCN-01) es un adenovirus oncolítico, competente de replicación y selectivo de células tumorales:

- Organismo receptor: Adenovirus humano salvaje del serotipo 5 (HAd5).
- Organismo donante: Ser humano.
- Inserto: Fragmentos de genoma humano y sintéticos añadidos a HAd5 para generar adenovirus de replicación selectiva VCN-1.

El VCN-01 expresa de forma selectiva un enzima degradador de la matriz extracelular tumoral (hialuronidasa) y su genoma contiene cuatro modificaciones genéticas adicionales respecto a la cepa salvaje HAd5:

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

Identificación de riesgos potenciales:

1) Estabilidad genética:

La estabilidad genética de VCN-01 se ha confirmado y no se espera que éste revierta al virus salvaje, ni que cambie sus interacciones con el medio.

El método de elección para determinar la estabilidad genética de este OMG es un ensayo de bioamplificación en células no permisivas. De esta manera se comprobó la estabilidad genética del genoma de VCN-01 en condiciones de alta presión selectiva.

Adicionalmente, a lo largo del proceso de producción se comprueba la secuencia del DNA viral correspondiente a las cuatro modificaciones genéticas de VCN-01 en distintos pasos del proceso (material vírico de partida, Master Viral Seed Stock, Purification and Harvest, Purified Harvest y producto terminado). Además, la estabilidad genética es propiamente un parámetro que se evalúa como parte de las especificaciones a nivel de Purified Harvest, tal y como recomienda la Farmacopea Europea.



2) **Patogenicidad:**

El adenovirus humano tipo 5 está clasificado como de nivel de bioseguridad de clase 2. Las infecciones por HAd5 son mayoritariamente asintomáticas pero pueden causar enfermedades del sistema respiratorio, ocular y gastrointestinal, especialmente en niños. No se encuentra en ecosistemas naturales, sólo en células humanas.

El conjunto de alteraciones genéticas que contiene VCN-01 reduce de forma substancial su patogenicidad en comparación con HAd5. De hecho, VCN-01 únicamente replica y elimina las células constituyentes de los tumores humanos y deja intactas los tejidos sanos del organismo humano. Con ello también se reduce la capacidad de colonización (restringiéndose a tumores) y elimina sus propiedades alergénicas.

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

La probabilidad de que VCN-1 se vuelva persistente e invasor es baja por las siguientes razones:

- El VCN-01 está diseñado para ser selectivo de replicación y por lo tanto se espera que se propague únicamente en células cancerosas humanas.
- La probabilidad de transmisión horizontal de los adenovirus humanos salvajes y recombinantes a otras especies del hábitat es muy baja dada la especificidad de especie de este tipo de virus.
- La estabilidad genética de VCN-01 se ha confirmado y no se espera que éste revierta al virus salvaje, ni que cambie sus interacciones con el medio.
- La probabilidad de movilización de VCN-01 por coinfección con la cepa salvaje es muy baja porque a pesar que las infecciones adenovirales son endémicas, la incapacidad de amplificación de VCN-01 en tejidos no tumorales minimiza sustancialmente el riesgo de coinfección. Sin embargo, en caso de producirse ésta, y por tanto un evento de transcomplementación entre virus, el resultado sería una infección idéntica a la infección del virus parental HAd5, ya que VCN-01 no presenta una patogenicidad incrementada respecto el virus HAd5. Adicionalmente la mayor parte de la población es seropositiva para anticuerpos anti-adenovirus neutralizantes. La infección adenoviral es básicamente asintomática, auto-limitante y restringida a determinados tejidos permisivos.
- El VCN-01 y en general todos los adenovirus son virus no integrativos, por lo que la posibilidad de integración de ADN viral en el genoma del huésped es despreciable. No se han descrito nunca efectos adversos asociados a dicha presencia de genomas a largo plazo.
- Dada la poca probabilidad de infectar sujetos no tratados intencionalmente, y la nula replicación de VCN-01 en células de sujetos no afectados de cáncer, se considera despreciable la posibilidad que haya diseminación de VCN-01 al medio a partir de terceras partes.
- Se tomarán las medidas necesarias para evitar la diseminación del OMG fuera del lugar de la liberación.



El notificador tiene previsto llevar a cabo controles de niveles de virus en sangre y en los demás fluidos biológicos del paciente mediante la técnica de RT-PCR para poder determinar la presencia de adenovirus modificado genéticamente. Las muestras del paciente serán manejadas por las enfermeras implicadas en el estudio asegurando su adecuado transporte al laboratorio apropiado.

La Comisión Nacional de Bioseguridad solicita que se aporten los resultados de estos estudios de presencia del OMG en sangre y en los fluidos biológicos del paciente, tan pronto como estén disponibles.

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

El VCN-01, como el resto de adenovirus humanos es incapaz de replicar fuera de un huésped humano. Pese a que esto no excluye la posibilidad de infección a huéspedes no humanos, al no ser VCN-01 capaz de replicar su genoma en el huésped no humano, el virus se elimina rápidamente por parte del sistema inmune del organismo receptor. Además, los adenovirus humanos nativos no se ha visto que sean capaces de interactuar funcionalmente con células distintas de las humanas. De acuerdo con la liberación propuesta del OMG, en la habitación individualizada de un hospital, es muy improbable que entre en contacto con otras especies animales.

El seguimiento de los efectos directos e indirectos del OMG en los pacientes se hará de acuerdo al protocolo clínico mediante las evaluaciones clínicas habituales: exploraciones físicas, ECG, constantes vitales, notificación de acontecimientos adversos, histología y valoraciones del laboratorio clínico durante todo el estudio clínico para todos los pacientes.

La duración del seguimiento se alargará hasta un mínimo de 3 semanas post-administración de VCN-01 y hasta final del tratamiento (28 días), con un seguimiento post-tratamiento propuesto de hasta 6 meses. Una vez se haya concluido la administración de VCN-01, el paciente permanecerá ingresado en la misma habitación individual, donde será monitorizado durante 24 horas antes de darle el alta médica.

5) Control y tratamiento de residuos.

Para evitar la diseminación de OMG fuera del lugar de administración, los restos del tratamiento, así como cualquier material que haya estado en contacto directo con VCN-01 (agujas, gasas, guantes, viales vacíos o con restos de solución viral, etc.), deberán ser colocados dentro del contenedor para residuos sanitarios del grupo III, para su posterior recogida y tratamiento. Estos contenedores estarán dentro de la habitación individual antes de empezar el ensayo.

Las ropas o sábanas utilizadas serán preferentemente de tipo desechable y una vez terminada la administración deben depositarse en un contenedor de bioseguridad de tipo III. Si no son desechables debe seguirse el protocolo vigente en cuanto al manejo de productos biocontaminantes.

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 28 de enero de 2013