



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE VIRUS DEL HERPES SIMPLE TIPO 1 MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/18/22)

Título del ensayo clínico

Combinación de Talimogén laherparepvec con Atezolizumab en pacientes con cáncer de mama residual tras quimioterapia neoadyuvante (ENSAYO PROMETEO), de Solti.

Organismo modificado genéticamente

Talimogene laherparepvec se generó modificando el genoma del virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) no mutado (nueva cepa JS1 aislada) para suprimir funcionalmente las dos copias del gen ICP34.5 y el gen ICP47 del esqueleto vírico y para insertar un casete de expresión que codifica el gen del factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos humano (GM-CSF) en ambas regiones del gen ICP34.5.

Características del ensayo

Talimogene laherparepvec es una inmunoterapia oncolítica administrada por vía intralesional que se replica selectivamente en el tejido tumoral.

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.

En el ensayo clínico participarán el Hospital Universitario de la Vall d' Hebrón, Hospital Clínico universitario de Valencia, Hospital Clínic de Barcelona y Hospital HM Universitario Sanchinarro (CIOCC)

La dosis máxima para cualquier tratamiento individual es de hasta 4.0 mL teniendo en cuenta que los viales contienen 10^6 PFU/mL o 10^8 PFU/mL.

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

Identificación de riesgos potenciales

Estabilidad genética, reversión, potencial de integración y latencia

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 en aislamiento, es decir, en ausencia de una cepa coinfectante diferente del VHS-1.

Una variante genética de aparición espontánea requeriría un acontecimiento de recombinación. Es poco probable que en los sujetos un virus 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 encontraría 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.

El ADN vírico del VHS-1 no mutado circulariza como un episoma extracromosómico y no se integra en el genoma de la célula huésped. La capacidad del genoma del VHS-1 de circularizar no requiere secuencias de repetición víricas, síntesis de ninguna proteína ni replicación vírica. Por tanto, se espera que la eficacia y la cinética de la circularización sean las mismas que las del VHS-1 no mutado y que no se integre en el genoma de la célula huésped.

Ninguna de las modificaciones genéticas en Talimogene laherparepvec impide que entre en estado de latencia o que, posteriormente, se reactive. Sin embargo, como la supresión del ICP34.5 reduce drásticamente la capacidad del virus de replicarse en tejidos normales en general y también reduce en gran medida la neurovirulencia, si entra en estado de latencia en las células nerviosas y se vuelve a activar, no se esperan signos/síntomas clínicos de infección viral. Para observar algún signo o síntoma clínico, la replicación debería tener lugar en el tejido huésped normal, es decir, tejido no tumoral.

En una revisión de los estudios de biodistribución/toxicidad disponibles se confirmó la baja persistencia del virus en los tejidos, incluido el sistema nervioso central (SNC), y no se notificaron signos clínicos o histopatología indicativa de replicación en los tejidos normales ni neurovirulencia asociada a Talimogene laherparepvec en ningún estudio.

En los pacientes tratados hasta ahora no se han producido casos clínicos que documenten una infección vírica latente de Talimogene laherparepvec.

Patogenicidad

El virus del herpes simple de tipo 1 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.

Talimogene laherparepvec es una versión desactivada no patógena 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.

Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación

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

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 (el gen timidina-cinasa del VHS permanece intacto, lo que hace que Talimogene laherparepvec sea susceptible a agentes antivíricos como aciclovir), si está clínicamente indicado, para aliviar los síntomas de la infección primaria y las posibles recurrencias.

La biodistribución y la eliminación del Talimogen laherparepvec administrado por vía intralesional están siendo investigado en un estudio de melanoma. Los resultados de 60 pacientes muestran que el ADN de Talimogen laherparepvec se detectó a concentraciones transitorias y bajas en sangre en la mayoría de los pacientes y en la orina solo en algunos. Se detectó ADN en hisopos de lesiones inyectadas en todos los pacientes. Sin embargo, en muy pocos se obtuvieron resultados positivos para el virus infeccioso, todo dentro de los 8 días de



la administración del tratamiento. Un porcentaje bajo de muestras del exterior del vendaje dieron positivo para ADN, pero ninguna dio positivo en presencia de virus infeccioso. Entre las muestras de mucosa oral, un porcentaje muy bajo tenía ADN detectable durante el estudio, pero las muestras no presentaron resultados positivos en presencia de virus infeccioso. Ninguna muestra de la mucosa oral o de la región anogenital tenía ADN detectable después del final del tratamiento.

Basándonos en el nivel bajo de propagación del virus observado y en la naturaleza atenuada del Talimogene laherparepvec, la probabilidad para una infección persistente o sistémica en los contactos personales de los pacientes y del personal sanitario se considera baja. Si esto llegara a ocurrir, no se espera que se evidencie ninguna manifestación clínica significativa.

No se ha tenido conocimiento de que Talimogene laherparepvec se haya transmitido a las personas con las que han estado en contacto los pacientes, al personal hospitalario ni a otros profesionales médicos.

Efecto sobre la salud humana, otros organismos no diana y el medio ambiente

Dado que el organismo parental es un patógeno exclusivo de los seres humanos sin vector conocido, no se esperan efectos sobre organismos no diana y sobre el medio ambiente.

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.

Fuera del huésped, el VHS-1 no mutado es un virus envuelto que es sensible y que se inactiva rápidamente por medios físicos (deshidratación, calor, pH bajo) y químicos (disolventes lipídicos y detergentes suaves). Las modificaciones genéticas realizadas durante la construcción de Talimogene laherparepvec no afectan a su capacidad de supervivencia fuera del organismo huésped ni a su sensibilidad a la inactivación física o química.

La supresión funcional del ICP34.5 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.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

No se considera necesario la preparación del producto en cabina de seguridad biológica

Disponen de una guía para los profesionales sanitarios que recoge la información recomendada para la manipulación del producto, información sobre la ropa de protección durante la preparación y administración y la eliminación de residuos

Las instrucciones para el personal sanitario y para los pacientes que participan en el ensayo clínico respecto a las medidas de control del riesgo de diseminación del organismo modificado genéticamente al medio ambiente se ajustan a las recomendaciones de la Ficha Técnica del producto Imlygic autorizado para el tratamiento del melanoma irreseccable metastásico. Sin embargo, la Comisión Nacional de Bioseguridad recomienda que en las instrucciones para el personal sanitario se especifique como se debe realizar la limpieza y desinfección de las superficies en el lugar de preparación y administración de la dosis, como se debe trasladar el producto desde el lugar de preparación de la dosis al de administración y como se debe destruir el producto no utilizado en caso de no devolvérselo al promotor o, en este último caso como debe realizarse el transporte. En el



caso de las instrucciones para el paciente se debería incluir que para desechar los vendajes usados los coloque en una bolsa de plástico resistente, o una bolsa dentro de otra, que añadan aproximadamente medio vaso de lejía y lo eliminen como residuo urbano.

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, este ensayo clínico no supone un riesgo significativo para la salud humana, la salud animal y/o el medio ambiente.

Una vez concluido el ensayo, se remitirá un informe de resultados de los mismos al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad. En este 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 11 de octubre de 2018