



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE VIRUS ADENO-ASOCIADOMODIFICADOSGENÉTICAMENTE (VB-111) (Notificación B/ES/20/03)

Título del ensayo clínico

Estudio aleatorizado, controlado, de dos grupos, doble ciego y multicéntrico de Ofranergene Obadenovec (VB-111) combinado con Paclitaxel frente a Paclitaxel con placebo, para el tratamiento del cáncer de ovario resistente al platino y recurrente, del promotor Vascular Biogenics Ltd. (VBL Therapeutics).

La finalidad de la liberación es evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la administración intravenosa del OMG en combinación con Paclitaxel comparado con el placebo y el Paclitaxel.

Características del ensayo

El promotor propone un período de liberación desde mayo del 2020 (comienzo del reclutamiento) hasta diciembre del 2022 (fin de la fase activa del ensayo).

En el ensayo participarán el Hospital Universitario Clínico San Carlos, el Institut Català d'Oncologia, el Hospital Duran i Reynals, el MD Anderson Cancer Center, el Hospital Universitario Virgen del Rocío, el Consorcio Hospitalario General Universitario de Valencia-Oncología Médica y el Hospital Universitario de Donostia.

Los pacientes recibirán la administración del OMG (1×10^{13} VP) o del placebo una vez cada 8 semanas en combinación con el Paclitaxel. La frecuencia con la que recibirán el Paclitaxel será una vez a la semana.

Organismo modificado genéticamente

OfranergeneObadenovec (VB-111) es un virus adenoasociado que deriva del Ad5 no replicativo (se ha delecionado la unidad de transcripción temprana E1) que codifica un transgén proapoptótico humano quimérico, *Fas* (*Fas-c*), bajo el control de un promotor murino modificado. La secuencia quimérica está constituida por el dominio extracelular del TNFR1 humano y por los dominios intermembrana e intracelulares de *Fas*. El promotor proporciona al OMG especificidad por las células endoteliales de los vasos sanguíneos y permite la expresión del transgén. La especificidad del promotor es debida a la presencia del elemento regulador en *cis* que es sensible a la hipoxina. La hipoxina se expresa en condiciones de hipoxia en un entorno rico en citocinas, como se observa en la angiogénesis tumoral.

Para la obtención del OMG se utilizará un cósmido que contiene la mayor parte del genoma del adenovirus tipo 5, en el que se ha delecionado la unidad de transcripción temprana E1, y un plásmido adaptador que contiene la secuencia que codifica la proteína quimera *Fas-c* y secuencias homólogas a Ad5 a cada lado del transgén.

Para generar el OMG, se co-transfectan células PER.C6 (que contiene integradas las secuencias de E1A y E1B de Adenovirus 5 humano) con el plásmido y el cósmido. La falta de homología entre las secuencias E1 integradas en las células PER.C6 y los adenovirus con E1 delecionado, impide la generación de adenovirus competentes para la replicación.



Identificación de riesgos potenciales

-Estabilidad fenotípica y genotípica

El OMG es un virus ADN de doble cadena, que se considera en general genéticamente estable. La estabilidad genética del OMG se verifica mediante diferentes pruebas que incluyen la identidad por PCR, RT-PCR y análisis de adenovirus competentes en replicación (RCA). La estabilidad fue demostrada después de 5 pases sin cambios en la secuencia, lo que indica que no se ha producido eventos de recombinación entre secuencias.

-Adenovirus competentes para la replicación (RCA)

La falta de homología entre las secuencias E1 integradas en las células PER.C6 y los adenovirus con E1 deletado evita la generación de adenovirus competentes para la replicación (RCA) mediante recombinación homóloga. Para asegurar la ausencia de RCA se evalúa su presencia en cada lote de VB-111. Hasta la fecha se han producido más de 50 lotes, en todos ellos se ha comprobado la ausencia de RCA.

-Patogenicidad

El serotipo 5 del adenovirus no tiene reservorios animales naturales conocidos y se replica exclusivamente en células humanas. El adenovirus de tipo 5 causa una infección transitoria en el hombre. Se sabe que el serotipo 5 del adenovirus (Ad5) natural se replica solo en muy pocos animales que no sean de la especie humana cuando se infectan de manera experimental, básicamente el hámster dorado y, hasta cierto punto, en la rata algodónera.

Los adenovirus naturales se consideran endémicos en la mayor parte del mundo. La infección se produce generalmente durante la infancia. El Ad5 se asocia principalmente a infecciones respiratorias, digestivas, incluidas las hepáticas y urinarias. Las infecciones en el recién nacido, aunque suelen ser pasajeras, pueden ser graves e incluso mortales; los niños pequeños son particularmente sensibles a los tipos de adenovirus 1, 2, 3 y 5, que son la causa más común de faringoamigdalitis.

Las infecciones por adenovirus en los pacientes inmunodeprimidos pueden aumentar significativamente la morbilidad y la gravedad de la enfermedad.

En el OMG se ha eliminado el gen adenoviral E1 natural, lo que hace que el virus no pueda replicarse.

-Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación

El OMG no se replica y requiere de una línea celular concreta para complementar la ausencia de E1. Fuera de estos entornos celulares específicos, pueden transducir células, pero no pueden replicarse. Fuera del huésped, se espera que la capacidad de supervivencia sea la misma que la del Ad5 de tipo silvestre. No se espera que el transgén ofrezca ventaja alguna respecto a la supervivencia del organismo modificado en el medioambiente.

Hasta la fecha, el programa de desarrollo clínico de VB-111 incluye 6 ensayos clínicos. En todos los ensayos clínicos realizados la vía de administración ha sido intravenosa con inyección de VB-111 múltiples, en una concentración de 1×10^{13} cada 8 semanas.

En todos los ensayos clínicos se comprobó que un alto número de copias del OMG VB-111 está presente en sangre justo después de la infusión IV. Los niveles del VB-111 van disminuyendo progresivamente, y a los 56 días tras la administración son prácticamente



indetectables. La presencia de OMG VB-111 en orina fue transitoria, con niveles únicamente detectables dentro de las 24 h después de la infusión IV. Solamente el 50% de los pacientes presentaban niveles detectables a las 3 horas tras la administración, y a las 6 horas tras la administración los niveles de VB-111 eran prácticamente indetectables en todos los pacientes.

En el consentimiento informado se detalla que se añadirá aproximadamente media taza de lejía tras utilizar el inodoro durante las primeras 24 horas tras la administración de VB-111/Placebo. Con estas medidas se disminuye aún más la probabilidad de diseminación el OMG al medio ambiente. Además, se indicará a los pacientes que se laven las manos regularmente con jabón, especialmente después de ir al baño y antes de comer o manipular alimentos o materiales que entren en contacto con los alimentos.

-Riesgo de transferencia genética

La transmisión de material genético desde el OMG al genoma de los sujetos destinatarios del estudio es altamente improbable. Se considera a los adenovirus como virus no integrativos y se comportan como elementos extracromosómicos. La inserción del transgén y el proceso de fabricación no han cambiado el rango de huéspedes y el tropismo celular. Además, durante la construcción, no se han insertado genes que confieran ventajas selectivas tales como genes de resistencia bacteriana o fármacos antivirales. Tampoco contiene promotores procariotas y no contiene secuencias que permitan al vector movilizarse después de la transducción de las células diana.

Existe el riesgo de que el OMG VB-111 recombine con un adenovirus de tipo silvestre en un receptor que esté coinfectado por ambos. El riesgo de que esto ocurra es muy bajo ya que el OMG debería infectar una célula que a su vez ya estuviese infectada por el adenovirus de tipo silvestre y el producto de la recombinación no representarían un mayor riesgo que una infección debida al virus adeno-asociado tipo silvestre ya presente, que es leve y autolimitada. Por otro lado, la limitada persistencia del OMG VB-111 en los tejidos reduce el riesgo de coinfección, y por tanto de recombinación. Por tanto, los eventos de recombinación son posibles pero muy poco probables y, los recombinantes resultantes no representan un mayor riesgo que la infección que podría originar el adenovirus de tipo silvestre.

Otro posible riesgo es la transcomplementación de las funciones eliminadas de E1 por proteínas alternativas de otros virus. En la bibliografía se describe que los vectores Ad5 no replicativos pueden transcomplementarse con proteínas virales alternativas de otros virus como el virus del papiloma humano (HPV) o el virus de Epstein-Barr (EBV). La infección por el HPV se restringe a la superficie mucosa del tracto genital y la orofaringe, mientras que la infección por EBV se localiza en los linfocitos B y en las células epiteliales. Por tanto, para que se produzca transcomplementación es necesario que el OMG VB-111 esté presente en el lugar de infección por HPV o EBV. En caso de que se produzca la coinfección y transcomplementación, esta estaría limitada a las células coinfectadas por HPV o EBV. El OMG VB-111 es no replicativo, por tanto, no se produciría la propagación del OMG. En consecuencia, el riesgo de liberación del OMG VB-111 por transcomplementación es insignificante.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El OMG se almacenará en un congelador en el área de Farmacia de cada centro que participa en el ensayo clínico. El acceso al lugar de almacenamiento está restringido. El transporte del



OMG del lugar de almacenamiento al de preparación, que se realizará en cabina de bioseguridad de clase II en las Farmacias hospitalarias, se realizará en un contenedor herméticamente cerrado, que contiene hielo seco. Previo a la preparación, el vial con el OMG deberá descongelarse. Una vez preparado para la administración, el OMG se transportará desde la farmacia hospitalaria hasta el lugar de administración en una segunda bolsa sellada para evitar cualquier derrame.

El OMG será administrado mediante una única infusión de VB-111. Cuando se finalice se debe limpiar adecuadamente la habitación con desinfectante adecuado (0.9% de Virkon, Cavicide, 5.25% de Hipoclorito de Sodio (cloro diluido 1:10) o Etanol 70%).

Para minimizar la exposición, a todo el personal que maneje el OMG se le requerirá el uso de un equipo de protección personal apropiado. Se recomienda usar al menos batas de laboratorio, gafas de protección y guantes en todo momento. La información se detalla en “*Safety instructions for clinical site personnel*”.

Las muestras biológicas obtenidas de los pacientes a los que se les ha administrado el OMG se procesarán en los laboratorios de centros hospitalarios. Las muestras serán transportadas desde el lugar de administración hasta el laboratorio en un contenedor herméticamente cerrado. Todos los laboratorios locales donde se van a procesar y manipular las muestras tienen acceso restringido y cumplen con las medidas de confinamiento para riesgo de tipo 2.

Todos los materiales en contacto con el OMG y los viales no utilizados deben eliminarse como residuos biopeligrosos.

En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB) y al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG).

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 (CNB). 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 4 de mayo de 2020.