



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE ADENOVIRUS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/18/25)

Título del ensayo clínico

Primer estudio en seres humanos, de fase 1/2a, de BMS-986277 administrado en monoterapia y en combinación con nivolumab en tumores epiteliales avanzados, de la empresa Bristol-Myers Squibb S.A.

Organismo modificado genéticamente

El OMG, BMS-986277, es un adenovirus oncolítico que expresa dos transgenes, un antígeno coactivador de linfocitos T humanos de longitud completa, CD80, y un fragmento variable de cadena única del anticuerpo monoclonal de ratón anti- CD3 ϵ humano, OKT3 (anti-CD3-ScFv-TM), controlados por el promotor tardío mayor del virus. Los transgenes se expresan en la superficie de células tumorales infectadas durante la replicación viral. La inclusión de estos transgenes está pensada para que conduzca a la activación de la inmunidad antitumoral en pacientes con tumores derivados de epitelios.

El vector quimérico Ad11p/Ad3, Enadenotucirev, en el que se han insertado los transgenes deriva en su mayor parte por del virus Ad11. Ad11 y Ad3, son ambos adenovirus del Grupo B. Enadenotucirev presenta deleciones en las regiones E3 y E4 y la localización de las secuencias Ad3 (E2B) diferencian genéticamente el vector, de otros adenovirus de tipo silvestre. Es un virus dependiente del fenotipo maligno para replicarse con una potencia aumentada en las células tumorales, pero cuya replicación es nula o baja en las células normales.

Enadenotucirev tiene una deleción casi completa en la región E3. Los genes de la región E3 están relacionados con el retraso de la respuesta inmune en los virus de tipo silvestre. Los genes de la región E3 no se requieren para la replicación y están primariamente asociados con el escape inmune durante una infección activa. La ausencia de estos genes da lugar a adenovirus vulnerables a las células del sistema inmune innato y adaptativo, incluyendo linfocitos T citotóxicos y células “natural killer” (NK). En tumores humanos avanzados, la función inmune local está suprimida o es disfuncional, así que la eliminación de la región E3 debe tener un impacto mínimo en el ciclo de vida infeccioso del virus dentro del tumor. Sin embargo, en tejidos normales el virus será apropiadamente eliminado por el sistema inmune proporcionando un mecanismo de seguridad adicional sobre la selectividad de la replicación. Enadenotucirev se une a las células principalmente a través del clúster de diferenciación 46 (CD46), que se expresa a varios niveles en todas las células normales nucleadas de humanos pero está ausente en células sanguíneas rojas humanas. El receptor se esconde normalmente en las superficies basolaterales de células epiteliales normales y por tanto no está disponible para unirse al virus. CD46 está a menudo suprarregulado en los carcinomas y se expresa en todas las superficies de las células tumorales. Sin embargo, aunque CD46 permita al acceso al virus, no es suficiente para permitir la replicación del virus parental en células no tumorales o células animales.

Características del ensayo

En el ensayo participarán los servicios de oncología de la Clínica Universidad de Navarra-CUN, el Hospital Universitario Madrid Norte Sanchinarro y la Fundación Jiménez Díaz.



El objetivo primario del ensayo clínico es caracterizar la seguridad y la tolerabilidad del OMG cuando se administra solo como monoterapia o en combinación con el inhibidor del punto de control anti-PD-1, nivolumab, en sujetos humanos que presentan tumores epiteliales avanzados. El ensayo clínico está diseñado para determinar la dosis y la pauta recomendadas del OMG tanto en monoterapia como en combinación con nivolumab.

Se tratará aproximadamente un total de 200 pacientes en el ensayo clínico, de los que aproximadamente 50 serán tratados en España.

Los pacientes del estudio recibirán un máximo de 7 dosis que van de 3×10^{10} partículas virales a 3×10^{12} partículas virales, que se administrará por vía intravenosa.

Los pacientes del estudio serán evaluados al menos de forma semanal, cada 30 días durante los primeros dos meses y luego cada tres meses durante el seguimiento a largo plazo.

Se cuantificará la excreción viral en sangre, orina, saliva y heces.

Identificación y evaluación de riesgos potenciales

Estabilidad

El OMG es un virus ADN de doble cadena, que se considera en general genéticamente estable, porque el total de pares de bases no supera el 105% del tamaño del genoma parental. Además, la ADN polimerasa del adenovirus tiene actividad de reparación de errores y elimina los nucleótidos mal apareados.

Patogenicidad

El Ad11 silvestre puede causar infecciones leves, que pueden ser oculares, genitourinarias, de las vías aéreas superiores o gastrointestinales. Varios grupos han examinado la seroprevalencia de Ad11 natural y se ha observado que es relativamente baja en comparación con el adenovirus natural de tipo 5 (Ad5).

Se han notificado infecciones por Ad11 en pacientes inmunodeprimidos debido a tratamientos para trasplantes de médula ósea, células progenitoras y órganos sólidos, siendo las vías urogenitales el lugar frecuente de infección.

El OMG se desarrolló para asegurar un elevado nivel de selectividad por las células epiteliales malignas humanas de modo que la replicación en células humanas sanas es escasa o inexistente.

Clonalidad y oncogénesis insercional

Los adenovirus no integran su ADN en el genoma del huésped.

Riesgo de transferencia genética

El riesgo de transferencia de material genético a otros virus presentes en pacientes a los que se administre el OMG es despreciable.

La recombinación de adenovirus se produce fundamentalmente entre cepas de la misma especie de adenovirus, en regiones de homología. El OMG es un adenovirus quimérico Ad11/Ad3 del grupo B y la mayor parte de su genoma se deriva del virus Ad11. Los informes de infección clínica por virus Ad11 silvestre son raros y, por tanto, la probabilidad de recombinación con este vector quimérico está reducida en comparación con el vector derivado del serotipo Ad5 más común. La



recombinación con el Ad3 silvestre es improbable, ya que la porción quimérica de Ad3 está limitada a las 197 secuencias no-homólogas en la región E2b.

Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación

La vía de transmisión frecuente de Ad11 es a través de la ingestión, la inhalación o el contacto con membranas mucosas. La transmisión puede producirse por aerosoles producidos cuando las personas infectadas tosen o estornudan. Es poco probable la infección a través del contacto casual después de la administración enteral, incluso con adenovirus muy virulentos.

Debido a la falta de infectividad en células no humanas y la especificidad por células epiteliales tumorales humanas, la probabilidad de que el OMG se disemine es despreciable. Puede ocurrir una diseminación limitada del OMG a través de la orina, heces y/o saliva en de los pacientes en tratamiento. Sin embargo, el adenovirus pierde rápidamente la actividad a temperatura ambiente. La pérdida de actividad es logarítmica y consiguientemente el virus retiene un cierto grado de estabilidad durante cierto tiempo, pero los niveles restantes están típicamente por debajo del umbral de infectividad.

En una liberación previa del OMG en el contexto de este ensayo clínico en Canadá no se detectó en las muestras de orina, saliva o heces analizadas. Se dispone de datos sobre la liberación del adenovirus oncolítico parental Enadenotucirev, que se administró a través de tres perfusiones intravenosas a lo largo de 5 días. A partir del día 17 de la administración del virus, se detectó ADN viral en frotis rectales o bucales en menos del 10% de los pacientes (N= 31) y solo en 1 paciente 56 días después de la última dosis. Se desconoce la infectividad de las muestras para el adenovirus oncolítico parental, Enadenotucirev, ya que la PCR cuantitativa no discrimina entre virus infecciosos, virus no infecciosos, o productos generados a partir de virus.

No puede descartarse, por tanto, una infección no pretendida de personas vulnerables (p. ej., inmunodeprimidos, mujeres embarazadas o en la lactancia). El documento de consentimiento informado aconseja a los pacientes que usen cubiertos, vasos y platos separados, que se asegure de su lavado con jabón, y que eviten el contacto estrecho con personas con alto riesgo de infecciones virales hasta 30 días después de la última dosis.

Los adenovirus son sensibles a desinfectantes viricidas disponibles comercialmente. Si se produjera una transmisión del OMG, es poco probable la replicación en células humanas sanas, disminuyendo así el riesgo de infección no intencionada. Además, el virus parental (Enadenotucirev) es sensible al tratamiento viroestático, como cidofovir y ribavirina

El OMG solo se administrará en un contexto clínico bien controlado, en los que la única posibilidad para el contacto con el producto incluye el vertido accidental, la autoadministración accidental (lesión por pinchazo de aguja) o el contacto con la piel (o las mucosas). Es poco probable que la lesión accidental por pinchazo de aguja muestre ningún síntoma aparte de la propia lesión, dada la baja dosis que se administrará. La administración intravenosa accidental de cantidades suficientes de virus para mostrar efectos secundarios inflamatorios transitorios es muy improbable, dado que sería necesaria la administración accidental intravenosa repetida. Además, la capacidad del virus para replicarse es limitada, porque el virus es muy específico de las células epiteliales tumorales humanas y es poco probable que se replique en células normales.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

Los pacientes estarán ingresados en una habitación independiente de otros pacientes. Serán enviados a su casa al día siguiente de la administración, salvo que se observe algún efecto



inesperado. Igualmente, cuando la administración ocurre cada dos días, los pacientes permanecerán ingresados hasta acabar la última administración de ese ciclo.

Los viales que contienen el OMG serán entregados al departamento de farmacia de cada centro para su uso clínico, apropiadamente sellado y etiquetado. Esos viales se almacenan y preservan en un congelador en un área restringida (exclusiva para el personal de farmacia). Toda la preparación de OMG debe realizarse en una cabina de bioseguridad de clase II, por parte de personal formado. Las áreas de preparación y administración deben estar equipadas con los desinfectantes viricidas a los que el adenovirus es sensible. Se facilitará un manual de farmacia detallado a los centros e incluirá todos los procedimientos de preparación de OMG y las instrucciones de administración del OMG. Debe estar disponible todo el equipo de protección personal necesario como bata desechable, guantes, gafas de seguridad y una mascarilla. Todas las superficies de preparación deben ser descontaminadas usando un desinfectante al que sea sensible el adenovirus.

El transporte desde la farmacia a la zona de administración debe ser realizado por parte de personal formado que lleve equipo de protección personal, como guantes dobles, gafas de seguridad y una máscara. Deben colocarse señales adecuadas en las zonas de administración, incluyendo una nota visible en la puerta del lugar de administración e incluir advertencias sobre el tratamiento, las restricciones y los posibles riesgos.

Todas las muestras recogidas después de la administración del OMG deben ser manipuladas utilizando un equipo de protección personal. El transporte de las muestras se debe realizar en un recipiente primario a prueba de fugas, estar envueltas con suficiente material absorbente para absorber todo el fluido en caso de fuga y un recipiente secundario a prueba de fugas para incluir y proteger el recipiente primario. Se suministrará al paciente instrucciones para la recogida de las muestras de heces.

La eliminación de todos materiales en contacto con el OMG incluyendo el OMG no utilizado en el ensayo clínico deben seguir los procesos de eliminación apropiados en contenedores de tipo III. Los residuos de tipo III se deben procesar y eliminar por una compañía especializada para este tipo de residuos.

La desinfección de la habitación donde los pacientes reciben BMS-986277 y la limpieza de la ropa no desechable y los equipos debe seguir los estándares de control de exposición a patógenos sanguíneos. Todas las superficies y equipo de trabajo que entren en contacto con BMS-986277, sangre, orina, o materiales potencialmente infecciosos deben descontaminarse con desinfectantes viricidas.

La ropa que lleve el participante en el ensayo debe colocarse y transportarse en bolsas de plástico para la recogida de materiales con riesgo biológico con mínima manipulación y agitación. Esta ropa debe lavarse con lejía de cloro a una temperatura de al menos 71°C durante un mínimo de 25 minutos.

En la hoja de información al paciente y consentimiento informado se informa a los pacientes que deberá añadir por las paredes del inodoro aproximadamente media taza de lejía desinfectante (que contenga al menos 4% de hipoclorito sódico) tras utilizar el baño, durante dos semanas como mínimo tras la administración de BMS-986277 y lavarse adecuadamente las manos con jabón después de utilizar el baño.



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 10 de diciembre de 2018