

Resumo público

Ensaio de Fase 1b/3, multicêntrico de talimogene laherparepvec em combinação com pembrolizumab (MK-3475) para o tratamento de melanoma irressecável de estadios IIIB a IVM1c

Promotor:

Amgen Inc.

Representante legal para UE:

**Amgen Ltd
240 Cambridge Science Park
Milton Road, Cambridge CB4 0WD
Reino Unido**

Nº EudraCT 2014-000185-22

Nome e endereço do promotor Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks
CA 91320-1799
United States of America

Nome e endereço do representante legal na União Europeia Amgen Limited
240 Cambridge Science Park, Milton Road
Cambridge
CB4 0WD
United Kingdom

Objetivo do estudo

O objetivo deste estudo é obter mais informação sobre talimogene laherparepvec em indivíduos com melanoma avançado. O melanoma é um tipo de cancro da pele. Um melanoma avançado significa que o tumor não foi completamente removido através de cirurgia ou propagou-se para outras partes do corpo.

Data planeada para a libertação deliberada

Janeiro de 2017 a outubro de 2019.

Descrição geral do OGM (organismo geneticamente modificado)

Talimogene laherparepvec é um recombinante desativado de uma estirpe JS1 de um vírus Herpes simplex 1 de tipo não mutado (HSV-1), com deleção dos genes ICP34.5 e ICP47 e inserção de hGM-CSF.

Local da libertação deliberada

Em Portugal os centros eleitos para realização do ensaio clínico são:

- Centro Hospitalar de Lisboa Norte, E.P.E. - Hospital de Santa Maria

Avenida Professor Egas Moniz, 1649-035 Lisboa

- Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E.

Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 Porto

- Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

Avenida Torrado da Silva, 2801-951 Almada

- Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E

Rua Professor Lima Basto, 1099-023 Lisboa

Modo de seguimento e Plano de Ação para procedimentos e intervenções em caso de emergência

Este ensaio é objeto de um pedido de autorização ao Infarmed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.) e à CEIC (Comissão de Ética para a Investigação clínica). Uma autorização também é pedida à Comissão Nacional de Proteção de Dados – CNPD.

Talimogene laherparepvec é sensível a inativação por diversos métodos físicos e químicos facilmente acessíveis.

Uma vez que talimogene laherparepvec será administrado em estabelecimento hospitalar, todos os resíduos que lhe estão associados serão eliminados de acordo com a prática corrente para resíduos hospitalares.

O único organismo que pode atuar como um mecanismo para a propagação de talimogene laherparepvec é o ser humano, uma vez que o organismo parental é um agente patogénico permanente do ser humano, específico para a espécie, sendo não zoonótico em circunstâncias naturais.

Talimogene laherparepvec é uma versão atenuada do HSV-1, modificado para que a replicação ocorra seletivamente em células tumorais. Um número considerável de trabalhos publicados mostra que o HSV-1 com deleção do ICP34.5 tem sido amplamente utilizado sem incidentes em animais e humanos.

Dado que o vírus está atenuado em células normais, é muito improvável que a exposição leve a replicação e disseminação em indivíduos aos quais o tratamento não é dirigido. Assim sendo, a probabilidade de propagação é muito baixa.

No caso improvável de transmissão de talimogene laherparepvec a um recipiente humano não intencional, o doente afetado pode ser tratado com terapêuticas antivíricas aprovadas, tais como aciclovir, caso haja indicação clínica, para o alívio dos sintomas da infeção primária e potencial recorrência (se for considerado necessário). Uma nova propagação a partir do indivíduo pode ser atenuada por materiais educacionais que aumentem o conhecimento sobre a infeção e por medidas preventivas que possam ser tomadas para evitar a transmissão a contactos próximos.

Qualquer propagação de talimogene laherparepvec a recipientes humanos não intencionais é provável que seja isolada a casos únicos em localizações geográficas separadas. O risco de infeção generalizada é considerado insignificante.

Resumo dos riscos para a Saúde Pública

Efeitos diretos na saúde humana

Efeitos prováveis de talimogene laherparepvec em indivíduos não intencionais

O HSV-1 de tipo não mutante é, globalmente, um agente patogénico endémico do ser humano que sobrevive no meio na espécie hospedeira sob a forma de uma infeção persistente ou latente no núcleo de algumas células infetadas (principalmente neurónios do gânglio trigémeo), onde pode permanecer inativo definitivamente ou ser reativado dando origem à replicação do vírus e, por vezes, (mas nem sempre) a sintomas clínicos). O seu modo de transmissão é por contacto direto com secreções infetadas ou mucosas/pele com lesões de um doente assintomático ou sintomático que esteja a disseminar o vírus. A transmissão de HSV-1 também pode ocorrer por gotículas respiratórias.

Talimogene laherparepvec é extremamente atenuado comparativamente ao HSV-1 de tipo não mutado, em termos de virulência e patogenicidade pela deleção funcional do ICP 34.5 de tipo não mutado. Da mesma forma, é provável que a determinação da latência esteja diminuída pela deleção funcional do ICP34.5 (Perng et al 1996), provavelmente devido à deficiente replicação do vírus nos tecidos periféricos inervados pelos neurónios. Os níveis de reativação do tipo não mutado podem ser atingidos a partir de um vírus com deleção de ICP34.5 se for usado 1000 vezes mais vírus do que o de tipo não mutado (Perng et al 1996). Nestas experiências, o vírus nulo ICP34.5

continuava a ser avirulento, mesmo na dose infecciosa 1000 vezes maior, apontando para que a latência/reativação e a virulência são separadas.

Apesar disto, a transmissão de talimogene laherparepvec a um recipiente humano não intencional e a determinação de latência/reativação devem ser consideradas como um risco potencial.

A transmissão inicial teria potencialmente um efeito imediato na saúde humana, enquanto uma reativação seria vista como um efeito retardado.

Capacidade para transferência genética entre humanos e talimogene laherparepvec

O ADN do HSV-1 de tipo não mutado circulariza como um epissoma extracromossômico e não está integrado no genoma da célula hospedeira. A capacidade do genoma de HSV-1 circularizar não exige sequências terminais repetidas do vírus, síntese de proteínas virais ou replicação viral. Seria então de prever que a eficiência e cinética da circularização do ADN do genoma de talimogene laherparepvec fossem as mesmas do vírus HSV-1 de tipo não mutado, sem integração no genoma da célula hospedeira.

Efeitos indiretos na saúde humana

Transmissão de uma variante genética de talimogene laherparepvec a um recipiente humano não intencional

A criação de um vírus HSV-1 de tipo não mutado durante o fabrico não é possível, uma vez que nenhuma das deleções do gene no talimogene laherparepvec necessitam de complementação para crescimento em cultura de tecidos; isto significa que as células usadas para fabricar talimogene laherparepvec não contêm sequências de ADN codificadoras dos genes deletados, evitando a reparação das mutações durante a produção de vírus. Cada lote do medicamento é rigorosamente controlado durante a produção e rigorosamente testado para confirmar a sua identidade.

A estabilidade genética de talimogene laherparepvec em isolamento (i.e., na ausência de uma estirpe co-infetante diferente de HSV-1) foi demonstrada e continua a ser monitorizada. Prevê-se que a estabilidade genética de talimogene laherparepvec *in vivo* seja a mesma do HSV-1 de tipo não mutado.

Experimentalmente, a recombinação não homóloga (recombinação entre diferentes regiões de dois genomas virais) demonstrou não ocorrer em níveis detetáveis entre vírus incompetente para replicação e vírus competentes para replicação (Smith et al 2003).

Contudo, a recombinação genómica homóloga pode ocorrer espontaneamente na natureza entre os genomas virais de estirpes HSV-1 de tipo não mutados. Para que isto

ocorra, seria indispensável que uma célula (humana) fosse infectada simultaneamente por duas estirpes diferentes.

Assim, existe potencial teórico para ocorrência de recombinação homóloga entre talimogene laherparepvec e HSV-1 de tipo não mutado, que levasse à criação de uma variante genética de talimogene laherparepvec num indivíduo e à possibilidade de transmissão dessa variante genética. Os produtos possíveis da recombinação homóloga entre talimogene laherparepvec e HSV-1 de tipo não mutado estão resumidos na

[Tabela 1](#). O potencial para a criação de variantes genéticas estáveis com características não intencionais é minimizado pelo desenho de construção genética de talimogene laherparepvec conforme descrito abaixo.

Tabela 1. Variantes genéticas estáveis teóricas de talimogene laherparepvec criadas por recombinação homóloga

Gene	ICP34.5	GM-CSF	ICP47	Sobrerregulação do US11
Função	Virulência	Estimulação imunitária	Evasão imunitária	Aumenta a replicação dos vírus nulos de ICP34.5 em tumores
Variante genética				
Talimogene laherparepvec	-/-	+/+	-	+
Reparação do ICP47	-/-	+/+	+	-
Reparação do ICP34.5 homozigótica	+/+	-/-	-	+
Reparação do ICP47 e do ICP34.5 homozigóticos (HSV-1 de tipo não mutado)	+/+	-/-	+	-

Tal como com a possibilidade de transmissão do próprio talimogene laherparepvec, a transmissão inicial de uma variante de talimogene laherparepvec seria um efeito imediato (ao invés de tardio). Contudo, uma vez que o HSV-1 pode também entrar num estado latente não replicativo, qualquer reativação seria vista como um efeito tardio na saúde humana.

Capacidade para transferência genética entre humanos e uma variante genética de talimogene laherparepvec

Não seria previsível que qualquer variante genética viável de talimogene laherparepvec produzida por recombinação homóloga alterasse a eficiência e cinética da circularização de ADN do genoma viral ou a sua existência como um epissoma extracromossómico e, conseqüentemente, não se prevê integração no genoma da célula hospedeira.

Efeitos diretos da transmissão de talimogene laherparepvec a um recipiente humano não intencional

É provável que casos de transmissão de talimogene laherparepvec a um recipiente humano não intencional sejam isolados. O medicamento será administrado a (e administrado por) um número limitado de indivíduos. Os indivíduos mais prováveis para risco por transmissão inadvertida seriam:

- Elementos do estudo envolvidos na administração de talimogene laherparepvec
- Trabalhadores de saúde, ou outros, envolvidos nos cuidados ao doente, que podem incluir lavagem das áreas afetadas e mudança de pensos.
- Contactos próximos dos indivíduos tratados (parceiros e familiares)

É previsível que a capacidade para a disseminação generalizada de talimogene laherparepvec seja extremamente limitada devido a:

- Administração direta no tumor dos indivíduos elegíveis; a replicação no indivíduo será autolimitada, dependendo da carga tumoral
- Baixa incidência de disseminação do vírus infeccioso por indivíduos tratados com talimogene laherparepvec.
- Baixa persistência e viabilidade fora do organismo hospedeiro; elevada sensibilidade a agentes físicos e químicos.
- Modo natural de transmissão (contacto direto)
- Atenuação do vírus por deleção do ICP34.5, tornando-o muito limitado para replicação em células normais
- Existência de imunidade ao HSV-1 de tipo não mutado numa parte considerável da população
- Capacidade comprometida para iludir o sistema imunitário do hospedeiro, conferida pela deleção de ICP47.

Resumo da avaliação de efeitos e riscos para o ambiente

O HSV-1 de tipo não mutado é um agente patogénico humano que não é reconhecido como estando envolvido em processos ambientais. Não respira e não contribui para

produção primária ou para processos de decomposição. Na sua forma de virião não exibe qualquer atividade metabólica. Não se conhecem vetores endógenos de HSV-1, além do ser humano. A presença de elementos genéticos móveis naturais, tais como os provírus, transposões ou plasmídeos relacionados com HSV-1 não foi descrita. As modificações genéticas feitas para produzir talimogene laherparepvec não afetam o seu impacto no ambiente.