



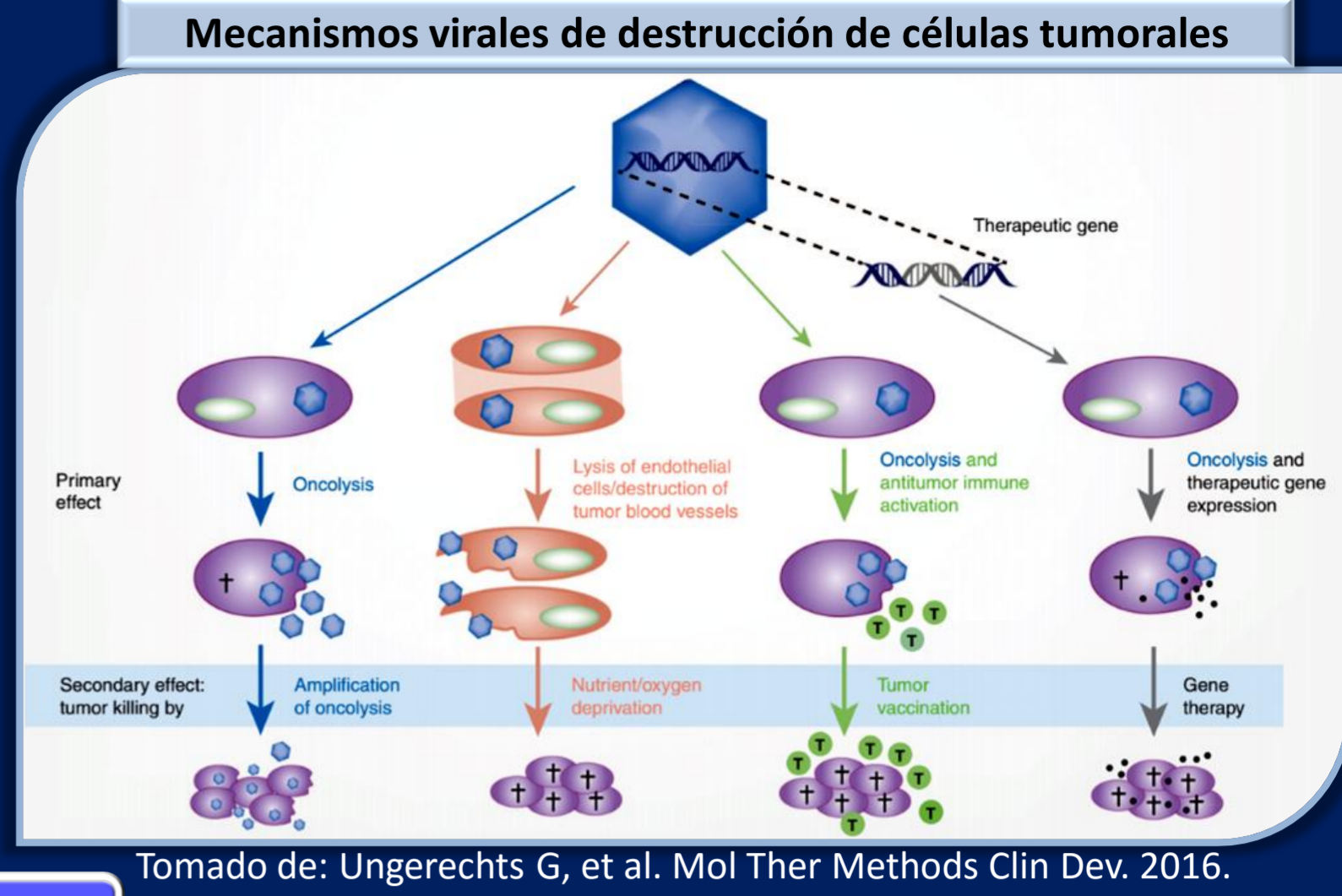
TALIMOGENE LAHERPAREPVEC COMO TERAPIA ONCOLÍTICA

Autora: Cristina Jiménez Núñez

Trabajo de Fin de Grado. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Introducción

- Los virus oncolíticos son aquellos que se propagan y dañan de forma selectiva a células tumorales, sin afectar a tejido sano.
- Se busca modificar los virus naturales de forma que se orienten específicamente hacia células tumorales, lo que puede conseguirse por: focalización pro-apoptótica, transaccional, transduccional, transcripcional, basada en microambiente o usando células como vehículo.
- La primera terapia oncolítica ha sido aprobada por la FDA recientemente: Talimogene laherparepvec (T-VEC) para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico no extirpable, en estadios IIIb a IV.



Objetivos

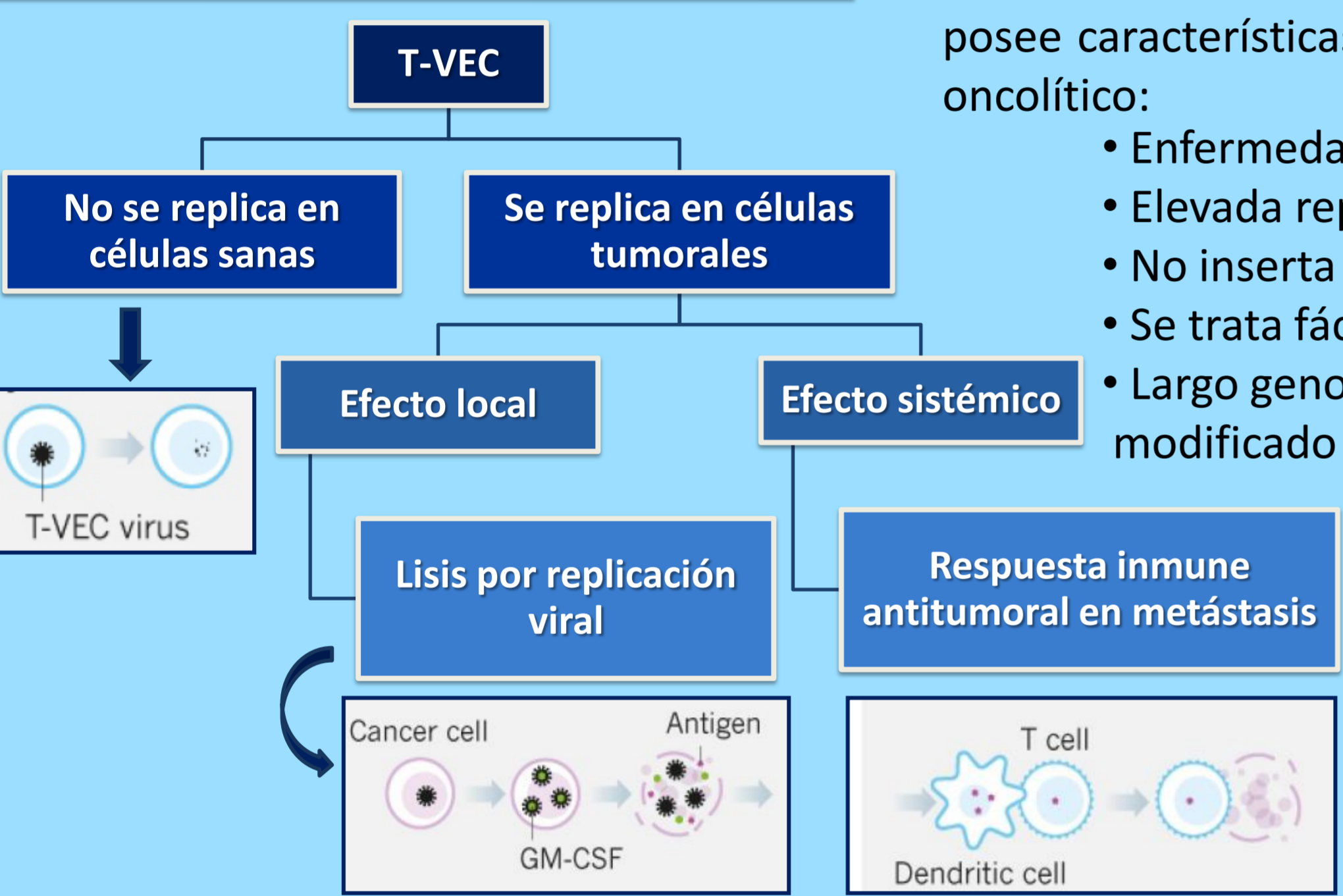
- Describir el mecanismo de acción de Talimogene laherparepvec como virus oncolítico.
- Evidenciar que la terapia con Talimogene laherparepvec es un tratamiento eficaz para la indicación para la que ha sido aprobada.
- Demostrar que Talimogene laherparepvec es seguro, y describir los efectos adversos que puede conllevar el tratamiento.

Metodología

- Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y Google académico, utilizando las palabras clave *talimogene laherparepvec*, *t-vec*, *t-vec and melanoma*, *oncovex*, *oncolytic hsv*.
- En total fueron consultadas 3 páginas web y 40 artículos de los cuales se destacan los 7 correspondientes a ensayos clínicos.

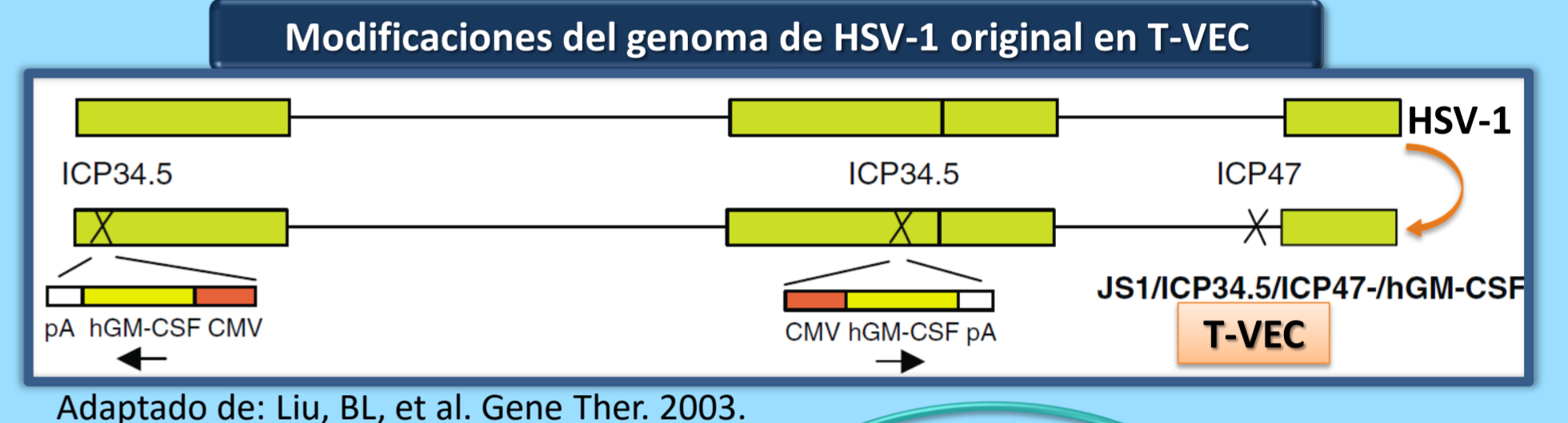
Resultados

Mecanismo de acción de T-VEC



Talimogene laherparepvec (T-VEC) es un virus derivado del Virus Herpes Simple tipo 1 (HSV-1), que posee características favorables para utilizarse como oncolítico:

- Enfermedad leve y autolimitada
- Elevada replicación en diversidad de células
- No inserta genes en el DNA huésped
- Se trata fácilmente con fármacos
- Largo genoma que puede ser modificado

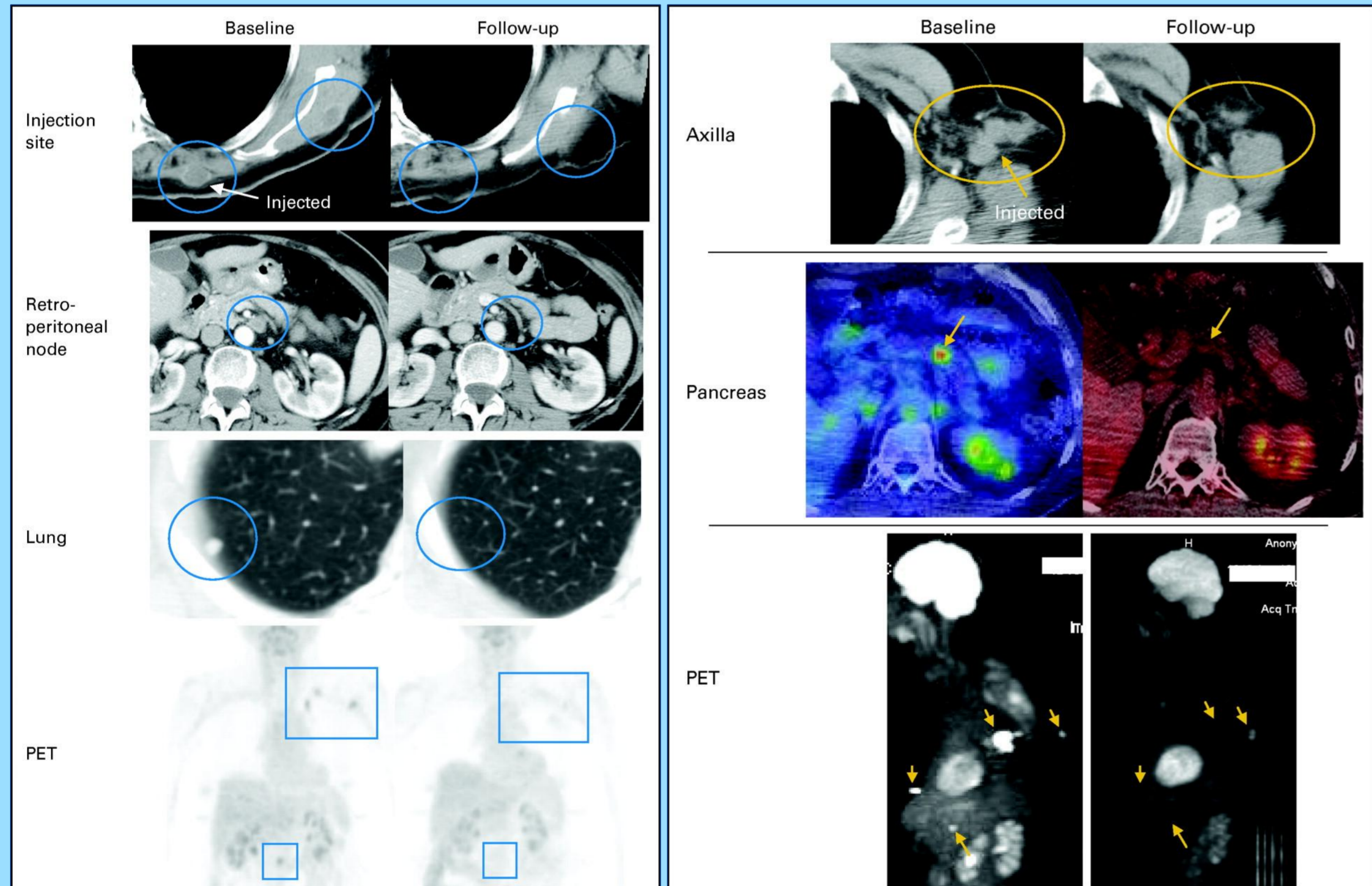


- **Delección gen γ -34.5**:
 - ↓ Patogenicidad
 - ↑ Selectividad tumores
- **Delección gen α -47**:
 - ↑ Tasa replicación
 - ↑ Presentación antigénica
- **Inserción gen GM-CSF**:
 - ↑ Respuesta inmune antitumoral

Seguridad

- **Baja toxicidad asociada:** el virus permanece localizado en el punto de inyección.
- **Reacciones adversas leves:** fiebre, fatiga, escalofríos, náuseas, vómitos, eritemas.

Eficacia

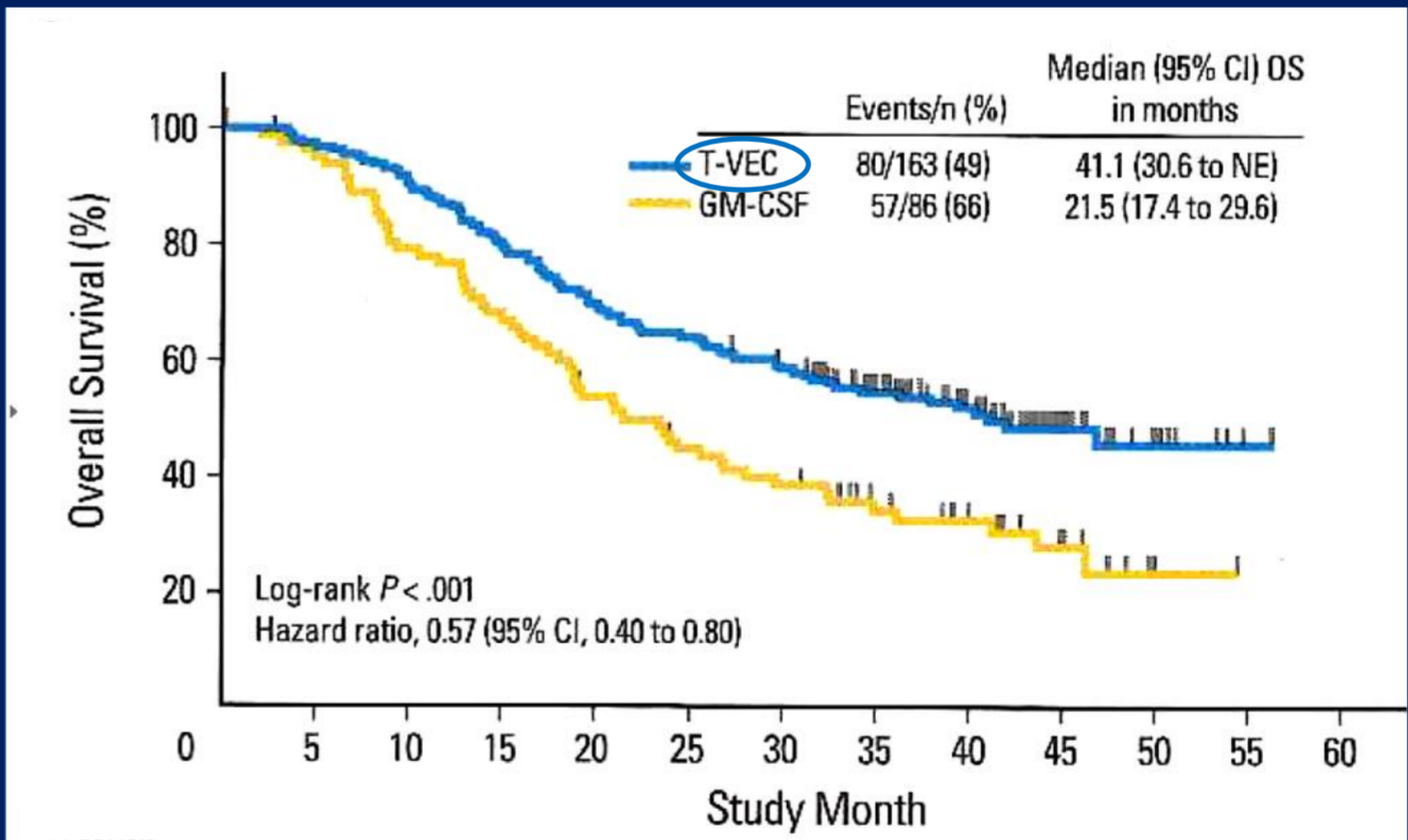


Imágenes de TC y PET de pacientes con melanoma metastásico antes (baseline) y después (follow-up) del tratamiento con T-VEC. Desaparición y reducción de las lesiones. Tomado de: Senzer NN, et al. J Clin Oncol. 2009.

En pacientes con melanoma metastásico no extirpable en estadios IIIb, IIIc y IVM1a, Talimogene laherparepvec aumenta:

- La tasa de respuesta objetiva
- La tasa de supervivencia a 1 año.

Mejor tasa de respuesta y de supervivencia que otras inmunoterapias



Tasa de supervivencia estimada de pacientes tratados con T-VEC, comparada con pacientes tratados con GM-CSF. Tomado de: Andtbacka RH, et al. J Clin Oncol. 2015.

- Reducción del tamaño de tumores tanto de forma local en el punto de inyección como sistémica en las metástasis a distancia.
- Se genera una respuesta duradera en el tiempo, evitando las recurrencias.
- La exposición o no previa a HSV con presencia de anticuerpos (serología positiva o negativa) **NO** influye en la eficacia ni en la seguridad del tratamiento.

Conclusiones

- La terapia con T-VEC consiste en la dualidad de acción del virus: por un lado la lisis directa de células tumorales y por otro lado el aumento de la respuesta inmune antitumoral, de forma local como sistémica.
- El tratamiento aporta alta frecuencia y duración de la respuesta objetiva, y mayor tasa de supervivencia a 1 año que otras terapias contra el melanoma.
- La administración del virus ha mostrado ser segura, con una baja toxicidad. Los efectos adversos de mayor frecuencia son síntomas parecidos a los de la gripe, y reacciones cutáneas en el punto de inyección.
- Estos resultados son prometedores, pudiendo posicionar a la terapia oncolítica en un lugar importante en la lucha contra el cáncer.

Bibliografía

Destacamos 7 artículos correspondientes a ensayos preclínicos y clínicos:

- Liu BL, Robinson M, Han ZQ, Branstetter RH, English C, Reay P, et al. ICP34.5 deleted herpes simplex virus with enhanced oncolytic, immune stimulating, and anti-tumour properties. *Gene Ther.* 2003;10(4):292-303. doi:10.1038/sj.gt.3301885.
- Hu JC, Coffin RS, Davis CJ, Graham NJ, Groves N, Guest PJ, et al. A phase I study of OncoVEXGM-CSF, a second-generation oncolytic herpes simplex virus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res.* 2006;12(22):6737-47. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0759
- Senzer NN, Kaufman HL, Amatruda T, Nemunaitis M, Reid T, Daniels G, et al. Phase II clinical trial of a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-encoding, second-generation oncolytic herpesvirus in patients with unresectable metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5763-71. doi: 10.1200/JCO.2009.24.3675.
- Kaufman HL, Kim DW, DeRaffele G, Mitcham J, Coffin RS, Kim-Schulze S. Local and distant immunity induced by intralymphatic vaccination with an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF in patients with stage IIIc and IV melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(3):718-30. doi: 10.1245/s10434-009-0809-6.
- Harrington KJ, Hingorani M, Tanay MA, Hickey J, Bhide SA, Clarke PM, et al. Phase I/II study of oncolytic HSV GM-CSF in combination with radiotherapy and cisplatin in untreated stage III/IV squamous cell cancer of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 2010;16(15):4005-15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0196.
- Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, Amatruda T, Senzer N, Chesney J, et al. Talimogene laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients with Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2780-8. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3377
- Kaufman HL, Amatruda T, Reid T, Gonzalez R, Glaspy J, Whitman E, et al. Systemic versus local responses in melanoma patients treated with talimogene laherparepvec from a multi-institutional phase II study. *J Immunother Cancer.* 2016;4:12. doi: 10.1186/s40425-016-0116-2.