



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UNA VACUNA MODIFICADA GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/08/46)

Título del ensayo:

" Estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado de TroVax® frente a placebo en el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal metastático que reciben el tratamiento antineoplásico- EFC10528".

Características del ensayo:

La empresa Sanofi Aventis presenta una solicitud para realizar un estudio internacional en fase III, aleatorizado, en doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos, en pacientes con cáncer de colorrectal metastático, diseñado para comparar la supervivencia global con TroVax® frente a placebo en pacientes que reciben quimioterapia como tratamiento de primera línea.

El OMG (organismo modificado genéticamente), cuyo nombre comercial es TroVax®, sirve como vacuna frente a un antígeno asociado a tumores, que se inyectará a pacientes de cáncer colorrectal metastático, teniendo como fin alcanzar una respuesta inmunitaria y, potencialmente, un tratamiento para el cáncer.

El ensayo se va a llevar a cabo en numerosos centros hospitalarios Europeos (España, Bélgica, República Checa, Alemania, Francia, Gran Bretaña, Hungría, Italia, Holanda y Polonia) y del resto del mundo (Argentina, Chile, China, Hong Kong, Japón, República de Corea, Malasia, Filipinas, Federación Rusa, Singapur, Sudafrica, Taiwán, Tailandia, Turquía y Estados Unidos). **Tan pronto como el notificador conozca los hospitales españoles que van a participar en ese estudio deberá comunicarlo a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB).**

En el estudio está previsto que participen 1312 pacientes (656 pacientes por grupo), cada uno de los cuales recibirá uno de los tratamientos antineoplásicos e inyecciones intramusculares de TroVax® o placebo. La dosis de TroVax®/placebo administrada en cada inyección intramuscular será de 1 ml (1 x 10⁹ DICT50/ml, con un rango de 1,55 x 10⁸ – 3,16 x 10⁹ DICT50/ml), ésta se aplicará en el músculo deltoides del antebrazo. La pauta de dosis será de 9 inyecciones, administradas a lo largo de un periodo de 29 semanas.

En cada uno de los centros el personal sanitario que participe en el ensayo recibirá formación para poder manejar el OGM y los materiales contaminados por el mismo de manera apropiada, y utilizará indumentaria de protección adecuada (bata desechable, guantes, mascarilla y gafas protectoras).

El lugar de administración de TroVax® se frotará con alcohol, y se aplicará como precaución adicional un vendaje oclusivo.

Está previsto que el ensayo comience en octubre de 2008 y dure unos 4 años.



Características del OGM:

El OMG está basado en el Virus Vaccinia Ankara Modificado (MVA). Tanto Vaccinia y sus derivados, como el MVA, han sido ampliamente utilizados como vacunas en la erradicación de la viruela a nivel mundial.

El OMG expresa la proteína 5T4, la cual es una glicoproteína oncofetal que se expresa en un alto porcentaje de los carcinomas de pecho, tracto gastrointestinal, colon y ovarios.

En este ensayo se inyectaran a diferentes pacientes el OGM, de modo que sus células expresen la proteína 5T4, alcancen una respuesta inmunitaria contra dicha proteína y, potencialmente, un tratamiento para el cáncer.

Identificación de riesgos potenciales:

1) Estabilidad genética:

Diferentes análisis han comprobado que el trasgen es genéticamente estable y que no hay cambios detectables en el nivel de expresión proteica del mismo tras múltiples pases.

Por otro lado, no se ha hallado evidencia de reversión del MVA a un estado de virulencia en la administración del virus a más de 120.000 receptores.

2) Patogenicidad:

Se ha comprobado que el OMG objeto de esta notificación no es patógeno en animales, incluidos ratones, conejos y primates lactantes.

El único efecto potencial puede darse en mujeres embarazadas, ya que la proteína 5T4 se expresa en la placenta. Por lo tanto durante el ensayo las mujeres embarazadas que sean profesionales sanitarias no administrarán el OMG. No obstante los estudios preclínicos toxicológicos en ratones preñados han puesto de manifiesto que el uso de la versión murina de la proteína 5T4 no ha indicado riesgo alguno ni en el feto ni en la madre.

3) Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación:

Es improbable que el OGM sobreviva en el medio ambiente puesto que se ha comprobado que es incapaz de replicarse en todas las células de mamíferos probadas excepto en las células de riñón de hámster neonato (BHK-21), por lo que la posibilidad de que el OGM se haga persistente es muy baja.

La vía de infección por replicación de vaccinia es normalmente por lesión cutánea, inyección accidental o a través del sistema respiratorio, no habiendo razones para pensar que la entrada del



MVA en el organismo pueda ocurrir por una vía distinta. Además, como el MVA no se replica en mamíferos, la diseminación de un organismo a otro no es posible que ocurra.

La modificación del vector MVA no afectará a sus características de tropismo, supervivencia o infectividad, ya que el gen 5T4 humano se ha insertado en una región no codificadora del genoma y no es un factor patogénico.

En estudios donde se ha retirado el apósito dos horas después de la administración de TroVax® y se ha frotado el lugar de inyección para recoger cualquier resto, se ha observado que la cantidad de vector restante es menor de 1/10 000 parte de la dosis original, y esta concentración es improbable que constituya un riesgo para el medio ambiente.

4) Efectos sobre la salud humana, otros organismos no diana y el medio ambiente:

El OMG se confinará en el área de examen hospitalaria, lo que incluye la farmacia del hospital, el laboratorio de análisis clínico y el área de autoclavado e incineración.

El OMG presenta un defecto de replicación por lo que es muy improbable que sobreviva en el medioambiente, y que cause algún efecto inmediato y/o diferido sobre el mismo.

En el caso de que el personal del hospital se inyecte por accidente es muy improbable que esta inyección tenga algún efecto infeccioso. El único efecto potencial puede darse en mujeres embarazadas, ya que la proteína 5T4 se expresa en células placentarias, por lo que **durante el ensayo las profesionales sanitarias embarazadas no deberán administrar el OMG.**

En los ensayos previos con TroVax® no se han observado efectos adversos graves atribuidos al mismo. La mayoría de los pacientes señalaron reacciones pasajeras leves en el punto de inyección, junto con fiebre también pasajera. En los estudios realizados hasta el momento el OGM indujo una respuesta inmunitaria frente al antígeno 5T4 en más del 90% de los pacientes tratados. Además, se observó una respuesta de anticuerpos o de la inmunidad celular en prácticamente todos los pacientes tras la segunda o tercera inyección de TroVax®.

5) Control y tratamiento de residuos.

El tipo de residuos que se generarán durante el ensayo serán, entre otros, agujas, jeringuillas, viales, vendas, delantales y gafas de un solo uso.

La CNB está de acuerdo en que todo el material que haya estado en contacto con TroVax®, se elimine mediante incineración según las normas de los hospitales en los que se desarrolle el ensayo.

En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata al Ministerio de Medio Ambiente, y Medio Rural y Marino.



CONCLUSIÓN: Se considera que en el estado actual de conocimientos y con las medidas de uso propuestas, los ensayos no suponen un riesgo significativo para la salud humana, la salud animal y/o el medio ambiente.

Una vez concluidos estos ensayos con TroVax®, se remitirá un **informe de resultados** de los mismos a la Comisión Nacional de Bioseguridad. En dicho 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 1 de septiembre de 2008