



## EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UNA VACUNA MODIFICADA GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/08/47)

### **Título del ensayo:**

" Estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado, de fase II, para comprobar la seguridad y la eficacia del CERE-120 (serotipo 2 del virus adenoasociado [AAV2]-neurturina [NTN]) administrado por vía intraputamina (IPu) bilateral combinado con tratamiento farmacológico óptimo (TFO) frente al TFO solo en sujetos con enfermedad de Parkinson idiopática".

### **Características del ensayo:**

La empresa Quintiles Limited presenta una solicitud para realizar un ensayo clínico con el producto CERE-120 destinado al tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática, en la Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra (quirófano de Neurología-Neurociencias).

El OMG (organismo modificado genéticamente), cuyo nombre comercial es CERE-120, codifica el gen de la neurturina (NTN), un factor de crecimiento que restaura y protege las neuronas dopaminérgicas nigroestriadas, en un vector AAV2 que transduce selectivamente las neuronas, con mínimos efectos secundarios proinflamatorios. Su objetivo es mejorar los síntomas de la enfermedad de Parkinson y retrasar además la progresión de la misma.

Está previsto que el ensayo se lleve a cabo en 11 centros hospitalarios europeos, y en cada uno de ellos se tratarán a 4 ó 5 pacientes. Dos terceras partes de los pacientes serán tratados con CERE-120, y una tercera parte recibirán el tratamiento sintomático óptico. La dosis de CERE-120 administrada será de  $5,4 \times 10^{11}$  genomas virales.

Habrà una única administración por paciente de CERE-120, y se hará por medio de una intervención neuroquirúrgica estereotáctica, utilizando un sistema de aplicación que constará de un tubo guía, una cánula, una aguja trócar, una aguja de inyección y una jeringa.

Tras la administración del producto se realizará un seguimiento de los pacientes durante 12 meses.

A todos los centros que participen en el ensayo se les proporcionará una ficha de datos de seguridad sobre CERE-120, en la que se describirá el producto y las precauciones e instrucciones de manipulación pertinentes.

El personal sanitario que participe en el ensayo recibirá formación sobre la preparación y administración del OMG, sobre el seguimiento del paciente tras la aplicación del tratamiento, así como la forma de actuar en caso de vertido accidental del producto o rotura de los viales. Además, para poder manejar el OGM y los materiales contaminados por el mismo, este personal utilizará indumentaria de protección adecuada (bata, guantes, mascarilla y protección ocular).



Está previsto que el ensayo comience en noviembre de 2008 y dure hasta diciembre de 2010.

### **Características del OGM:**

El CERE-120 es un vector de transferencia génica basado en un virus adenoasociado de tipo 2 (AAV2) elaborado mediante ingeniería genética. Carece de secuencias que codifiquen proteínas virales silvestres, mientras que codifica un ADNc de la neurturina humana (NTN). Dado que el OGM carece de secuencias que codifiquen proteínas virales, no es capaz de replicarse.

La NTN presenta propiedades neuroprotectoras y neuroregeneradoras en modelos de roedor y primates no humanos de la enfermedad de Parkinson. El CERE-120 se aplicará mediante inyección intraputamina bilateral para conseguir la administración de la NTN en las dianas deseadas, con lo que se aportará NTN en forma sostenida a las neuronas afectadas por la enfermedad de Parkinson que están en proceso de degeneración, al tiempo que se minimiza la presencia de NTN en regiones ajenas al sistema nigroestriado.

### **Identificación de riesgos potenciales:**

#### **1) Estabilidad genética:**

Se han llevado a cabo diferentes análisis que han confirmado la estabilidad genética del producto CERE-120: 1) ensayo de identificación molecular; 2) transducción *in vitro*/ELISA de NTN para evaluar la expresión transgénica; 3) ensayo *in vitro* de potencia sobre células diana para evaluar la actividad biológica de la NTN; y 4) ensayo de detección de AAV2 capaces de replicarse con activación del virus auxiliar, para detectar la presencia de AAV2 de tipo silvestre en los lotes clínicos.

#### **2) Patogenicidad:**

Hasta el momento no se tiene constancia de que el organismo modificado ni el organismo donante causen ningún tipo de patología en seres humanos o primates.

El OGM procede de un AAV2, que no es patógeno y que sólo puede replicarse en presencia de un virus auxiliar (adenovirus o herpes). Puesto que el CERE-120 se aplica en el Sistema Nervioso Central, donde el AAV y los adenovirus no suelen producir infecciones, y que las infecciones cerebrales herpéticas son raras, la probabilidad de que el vector sea movilizado tras su administración inicial, y por tanto el AAV2 pueda replicarse, es muy baja. En los lotes clínicos de CERE-120 no se ha detectado ninguna entidad capaz de replicarse hasta el momento.

#### **3) Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación:**

Se han realizado una serie de estudios preclínicos de toxicología y biodistribución animal, y dos estudios clínicos en seres humanos con CERE-120, en los que se ha comprobado que no hay indicio de emisión medioambiental de productos virales tras la administración de CERE-120. De hecho, el



CERE-120 y su producto (NTN) no son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Mediante un análisis por PCR cuantitativa de la orina de 12 sujetos con enfermedad de parkinson (participantes en los estudios de fase 1 y fase 2 en EEUU), no se detectó indicio alguno de emisión viral. Tampoco se detectó la presencia de CERE-120 en ninguna muestra de sangre de dichos sujetos.

En el presente ensayo, está previsto que en la visita basal, el día después de la cirugía, el mes 1 y el mes 12 se analice el vector de CERE-120 en suero, heces, orina e hisopo yugal. En el caso de que en el mes 1 se detectase el OMG, en la visita del mes 3 se repetiría el análisis. En la visita basal y los meses 1, 3 y 12 se analizarán los anticuerpos séricos anti-AAV2 (mediante un análisis ELISA). En la visita basal y los meses 3 y 12 se analizarán los anticuerpos séricos anti-NTN (mediante ELISA).

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

Hasta el momento no se tiene constancia de que el AAV2 o los vectores derivados del mismo causen ningún tipo de patología directa en las células humanas o alguna enfermedad tras la infección de seres humanos o primates.

Dado que en el OMG se han eliminado las secuencias codificadoras de proteínas virales, éste es incapaz de replicarse.

Tampoco se ha visto que se produzca emisión medioambiental de productos virales tras la administración del CERE-120 a pacientes.

Por lo tanto, es mínimo el riesgo de que se produzcan efectos inmediatos o diferidos sobre la salud humana como consecuencia de posibles interacciones directas o indirectas entre el CERE-120 y las personas que puedan entrar en contacto con el mismo.

#### **5) Control y tratamiento de residuos.**

Los residuos que se generarán durante el ensayo serán los viales que contengan el CERE-120, los componentes usados del sistema de aplicación (tubo guía, cánula, aguja trócar, aguja de inyección y jeringa), y algunos instrumentos quirúrgicos desechables. Estos residuos serán recogidos y tratados como material de riesgo biológico.

Los equipos quirúrgicos y materiales no desechables que estén en contacto con el OMG se limpiarán con un desinfectante químico con actividad virucida, y después se esterilizarán mediante autoclave.

**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 concluido este ensayo con CERE-120, se deberá remitir un informe de resultados del mismo 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 15 de octubre de 2008