



## **EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UNA VACUNA MODIFICADA GENÉTICAMENTE (MEDI-534) (Notificación B/ES/08/49)**

### **Título del ensayo:**

Estudio clínico MI-CP178: “Estudio en fase 1/2a aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de aumento de la dosis para evaluar la seguridad, la tolerabilidad, la inmunogenicidad y la diseminación del virus de la vacuna de MEDI-534, una vacuna viva atenuada de administración intranasal contra el virus respiratorio sincitial (VRS) y el virus parainfluenza de tipo 3 (VPI3) en niños sanos de entre 6 a menos de 24 meses y en lactantes de 2 meses”.

### **Características del ensayo:**

La empresa Pharmaceutical Product Development Spain S.L, en nombre de MedImmune LLC, presenta una solicitud para realizar un ensayo clínico con el producto MEDI-534 destinado al tratamiento de enfermedades respiratorias producidas por el virus respiratorio sincitial (VRS) y el virus parainfluenza de tipo 3 (VPI3).

La vacuna de MEDI-534 es una vacuna intranasal elaborada con virus vivos atenuados que está investigándose en la prevención de enfermedades de las vías respiratorias inferiores provocadas por el virus respiratorio sincitial (VRS) y el virus parainfluenza de tipo 3 (VPI3) en lactantes pequeños sanos. El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad y la respuesta inmunitaria de la vacuna MEDI-534 en niños sanos de entre 6 y menos de 24 meses y en lactantes de 2 meses de edad.

Está previsto que el ensayo se lleve a cabo en 14 centros sanitarios en España en los que se administran vacunas pediátricas con frecuencia.

Aproximadamente se distribuirán un total de 200 kits de MEDI-534 (600 jeringas de 0,2 ml en total) y 200 kits de placebo (600 jeringas de 0,2 ml en total) en los 14 centros clínicos españoles.

Se reclutarán de 140 a 200 sujetos (de hasta 24 meses de edad) en España, a la mitad de los cuales se les administrarán tres dosis de la vacuna, y a la otra mitad el placebo.

Tras la administración del organismo modificado genéticamente (OMG) se observará a los pacientes durante un período mínimo de 30 minutos. Además, los sujetos realizarán tres visitas programadas después de cada dosis (días 7, 12 y 28) para poder evaluar la seguridad del producto MEDI-534. Se controlará a los sujetos desde la administración de la vacuna del estudio hasta el final de la temporada del VRS o 180 días después de la dosis final de vacuna, (lo que ocurra más tarde).

La seguridad de los sujetos del estudio, incluido el control de enfermedades potenciadas por el VRS, se evaluará durante todo el transcurso del estudio. La diseminación viral se evaluará durante el estudio mediante la obtención y evaluación de muestras de lavado nasal.



El personal de los centros que participen en el ensayo recibirá una formación exhaustiva sobre el protocolo del estudio antes de su inicio, en el que se incluirá una descripción del producto y las precauciones e instrucciones de manipulación pertinentes.

Está previsto que el ensayo comience en abril de 2009 y finalice en marzo de 2012.

### **Características del OGM:**

La modificación genética se ha llevado a cabo utilizando como organismo receptor el virus de la parainfluenza de tipo 3 bovino (VPI3b), al que se le ha introducido una serie de fragmentos de inserción que codifican las siguientes proteínas:

- Proteína de fusión (F) del VRS (virus respiratorio sincitial), que es una flucoproteína de la superficie viral, que induce anticuerpos neutralizantes contra el VRS.
- Proteína hemaglutinina-neuraminidasa (HN) del VPI3 humano se une a receptores que contienen ácido siálico en las superficies de las células huésped, y la proteína de fusión (F) del VPI3 humano, que interviene en la fusión de la membrana viral con la membrana plasmática celular. Estas dos proteínas son los únicos antígenos del VPI3 que inducen anticuerpos neutralizantes.

Por lo tanto, el objetivo de sintetizar estas proteínas es inducir anticuerpos neutralizantes contra el VR y el VPI3h, para el desarrollo una vacuna que prevenga la infección por ambos virus.

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

#### **1) Estabilidad genética:**

El notificador informa que los estudios efectuados en cultivos celulares y hámsteres indican que el gen de la proteína F del VRS no esencial se mantiene sin alteraciones genéticas después de múltiples pases *in vitro* e *in vivo*. El VPI3 bovino y humano se atenúa en las vías respiratorias superiores de los macacos según lo determinado por una replicación limitada con respecto al VPI3h natural. El producto MEDI-534 es genéticamente estable *in vivo* y conserva la expresión de la proteína F del VRS después de cuatro pases sucesivos por las vías respiratorias de hámsteres.

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

La cepa de VPI3b que se utiliza en MEDI-534 aparece de forma natural en las vacas, y causa enfermedades respiratorias en los terneros, que no suelen suponer complicaciones. En los estudios llevados a cabo hasta el momento se ha comprobado la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad del este virus en los seres humanos.



El VRS y el VPI3h son patógenos en humanos. El VRS es un patógeno respiratorio de lactantes y niños pequeños que causa epidemias anuales de bronquiolitis y neumonía en todo el mundo. El VPI3 humano es responsable de diversos síntomas respiratorios y es la segunda causa de bronquiolitis y neumonía en los lactantes y niños después del VRS.

El VRS y el VPI3 humano se transmiten por contacto directo en las secreciones respiratorias o través de objetos de uso personal del enfermo. Ambos virus son ubicuos y es de suponer que todas las personas estarán expuestas de manera continua a ambos virus a lo largo de su vida.

En los estudios de toxicidad en animales no se han observado efectos tóxicos específicos de MEDI-534 y, hasta ahora, no se han observado efectos tóxicos ni alergénicos en ninguno de los estudios clínicos realizados.

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

El OMG no es capaz de sobrevivir en el medio ambiente sin una célula huésped. Es sensible a factores ambientales como la luz solar, el calor y las variaciones del pH, y a los desinfectantes y productos de limpieza habituales.

Está previsto que los receptores sin contacto previo con el VRS y el VPI3 diseminen el virus de la vacuna por las secreciones nasales. Aunque la diseminación viral está muy limitada en los sujetos seropositivos, aún no se conoce la magnitud y la duración de la diseminación del virus de la vacuna de MEDI-534 en los niños seronegativos para el VRS y el VPI3. Hay procedimientos del estudio que sirven para controlar la diseminación del virus durante el ensayo.

La posible replicación y diseminación del MEDI-534 se evaluará durante el estudio (a intervalos definidos) mediante la obtención y evaluación de muestras de lavado nasal de los participantes.

Sólo se incluirán en el estudio sujetos que cumplan con todos los criterios definidos en el protocolo de ensayo. Se excluirán del estudio aquellos sujetos que tengan la posibilidad de entrar en contacto con personas consideradas con riesgo de transmisión secundaria de MEDI-534 en los 28 días después de cada dosis (lactantes menores de 6 meses, mujeres embarazadas, personas inmunodeprimidas, profesionales sanitarios que atiendan a pacientes inmunodeprimidos, profesionales de guarderías que cuiden a lactantes menores de 6 meses). En cualquier caso, **la Comisión Nacional de Bioseguridad quiere incidir en el hecho de que se extremen las precauciones para que los sujetos que participan en el ensayo no entren en contacto con personas con riesgo de transmisión secundaria del OMG, y que se haga un seguimiento de los familiares de dichos sujetos que presenten sintomatología respiratoria.**

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

El OMG objeto de esta notificación se clasifica como un organismo de tipo 1 de seguridad biológica.



En modelos animales y en estudios clínicos realizados hasta el momento en los Estados Unidos en adultos y niños seropositivos se ha comprobado que la vacuna de MEDI-534 es segura y bien tolerada.

El producto MEDI-534 se ha evaluado en dos estudios en fase 1 ya finalizados y uno que se encuentra en curso en los Estados Unidos. Además, se ha puesto en marcha un estudio en fase 1/2a internacional en niños de 2-24 meses de edad, cuyo reclutamiento en los Estados Unidos ya ha comenzado. En general, los datos obtenidos en los estudios clínicos efectuados en adultos sanos y niños seropositivos de entre 1 y 9 años de edad (estudios MI-CP119 y MI-CP130, respectivamente) indican que MEDI-534 presenta un perfil de seguridad aceptable y una replicación limitada en los sujetos seropositivos.

Todos los componentes de la vacuna MEDI-534 proceden de virus presentes en todo el mundo, de modo que las personas están expuestas de manera consecutiva al VRS y al VPI3 humano.

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

Los frascos cuentagotas utilizados y sin utilizar de la vacuna de MEDI-534 se desecharán como residuos biomédicos y se eliminarán con arreglo a los procedimientos normalizados del centro clínico.

**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 MEDI-534, 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 12 de noviembre de 2008