



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UNA VACUNA MODIFICADA GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/12/10)

Título del ensayo:

“Seguridad e inmunogenicidad de los candidatos a vacuna para el VIH ChAdV63.HIVconv y MVA.HIVconv en individuos con infección reciente por el VIH y con supresión virológica tras inicio temprano de tratamiento antiretroviral”.

Características del ensayo:

El Instituto de Investigación del SIDA IrsiCaixa presenta una solicitud para realizar un estudio para evaluar la seguridad del organismo modificado genéticamente MVA.HIVconv, que se ha desarrollado como un candidato a vacuna terapéutica para el VIH-1.

El OMG será administrado en combinación con el organismo modificado genéticamente ChAdV63.HIVconv (notificación B/ES/12/09) por vía intramuscular, en salas hospitalarias, según dos esquemas diferentes de vacunación: 0-8 semanas o 0-24 semanas, a pacientes recientemente infectados por el VIH-1 con supresión virológica temprana a los 6 meses del inicio de un esquema de tratamiento antiretroviral con Tenofovir/Emtricitabina y Raltegravir. Si la seguridad es aceptable y los estudios exploratorios de inmunogenicidad son prometedores se desarrollará un ensayo en fase II.

El ensayo se va a llevar a cabo en dos centros hospitalarios: el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Badalona), y en el Hospital Clinic, Villarroel (Barcelona).

El personal del hospital que administre el producto OMG lo hará de acuerdo con un protocolo clínico, respetando las Normas de Buena Práctica Clínica y hará uso de guantes, mascarillas y batas desechables. El lugar de inoculación de la vacuna se cubrirá apropiadamente, y los lugares de administración del producto se limpiarán convenientemente después de la administración.

Está previsto que en el estudio se incluyan 20 pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión. Los 10 primeros pacientes se incluirán en el esquema de vacunación de 0-24 semanas, y los siguientes 10 pacientes se incluirán en el esquema de vacunación 0-8 semanas. En total se calcula que se administrarán un máximo de 20 viales con una dosis única de 2×10^8 pfu por vial.

Se realizará un seguimiento de los posibles efectos secundarios del tratamiento en ensayo mediante exploración física, analíticas de sangre y orina y comunicación de eventos adversos. La evaluación de la seguridad se realizará a lo largo de la participación de los pacientes en el ensayo clínico y hasta 48 semanas después de la última inyección en el estudio.

La Comisión Nacional de Bioseguridad considera necesario que el notificador elabore una hoja informativa clara y fácilmente comprensible para los pacientes sobre la naturaleza del tratamiento, los posibles riesgos del mismo, las precauciones a tomar en su domicilio, y la



comunicación al investigador de cualquier efecto observado en relación con el tratamiento. Deberá enviarse una copia de dicha nota a la Comisión Nacional de Bioseguridad.

Está previsto que el ensayo comience en junio de 2012 y dure hasta junio de 2013.

Características del OGM:

El OGM final es denominado MVA.HIVconsv. La modificación genética incluye:

- Organismo receptor: Virus de la viruela vacunoide de Ankara modificado (MVA), que es un virus vivo recombinante, atenuado con limitada habilidad para replicar en células humanas. No se encuentra en ecosistemas naturales.
- Organismo donante: Virus de la inmunodeficiencia humana o VIH-1.
- Modificación: El transgén que codifica para el inserto HIVconsv se ha insertado en el locus de la quinasa timidínica del genoma del MVA con el objetivo de inducir una respuesta inmunológica VIH específica de células T. Con todas estas modificaciones se pretende que en aquellas células que se infecten por MVA.HIVconsv puedan expresar el inmunógeno HIVconsv para la activación de respuestas inmunitarias frente al virus VIH-1.

Identificación de riesgos potenciales:

1) Estabilidad genética:

El notificador ha llevado a cabo test de identificación y validación de los stocks para confirmar la integridad global del genoma del MVA.HIVconsv, y por lo tanto su estabilidad genética.

2) Patogenicidad:

Los MVA están clasificados como categoría I por su limitada patogenicidad. El MVA fue utilizado como una vacuna contra la viruela en la década de 1970, y no produjo ningún evento adverso grave.

MVA no presenta ningún riesgo de integración o activación de provirus latentes, puesto que el vector se encuentra exclusivamente en el citoplasma y es altamente improbable que se produzca una diseminación significativa de las partículas infecciosas fuera del punto de inyección. Por otro lado, la infección por el virus vaccinia es muy leve y normalmente asintomática en individuos sanos, pero puede causar una leve erupción y fiebre. A veces se producen algunas complicaciones y efectos secundarios, y la probabilidad de que esto ocurra es significativamente mayor en las personas inmunocomprometidas.

El MVA.HIVconsv es un virus recombinante atenuado para la replicación que permanece en el citoplasma celular. La proteína quimérica HIVconsv está constituida por 14 fragmentos del genoma del VIH-1 no implicados en la patogenicidad del virus; además no contiene proteínas nativas



enteras por lo que no es funcionalmente activa, no es peligrosa y no tiene efectos dañinos para otros organismos.

3) Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación:

La vacuna viral modificada genéticamente MVA.HIVconsv no es capaz de sobrevivir, establecerse, diseminarse ni de desplazar a otros organismos, y no es patogénica en animales ni plantas.

La probabilidad de que MVA.HIVconsv se haga persistente y sea invasivo en hábitats naturales es muy baja. Nunca se ha documentado la reversión espontánea del MVA al virus de la viruela vacunoide (VV) competente para la replicación. Las consecuencias de este riesgo se consideran bajas en el contexto de las medidas propuestas para el uso de esta vacuna.

El notificador señala que no hay razones científicas para suponer que el empleo del HIVconsv como inserto en este vector viral modifique las características de distribución, shedding o capacidad replicativa con respecto a otros insertos utilizados en el mismo MVA. Los MVA han sido utilizados ampliamente en ensayos clínicos, tanto en administración directa como en estrategias de terapia celular. No se espera ninguna supervivencia del MVA dado que se encuentra exclusivamente en el citoplasma de la célula y es incapaz de producir partículas de vector en células humanas fuera del lugar de inoculación.

Basándose en esta información, el notificador no ha planificado ninguna detección viral específica relacionada con el MVA.HIVconsv en líquidos biológicos ni en sangre. Sin embargo, la **Comisión Nacional de Bioseguridad considera necesario que se lleven a cabo estudios de biodistribución del OMG**, para asegurar que no se disemina en el medio ambiente a través de los fluidos corporales de los pacientes que participen en el ensayo. **Los resultados obtenidos de los estudios de biodistribución deberán remitirse a la Comisión Nacional de Bioseguridad tan pronto como estén disponibles.**

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

El MVA no se encuentra en ecosistemas naturales y es incapaz de propagarse en células humanas normales y en la mayor parte de las células de mamíferos. Según datos de estudios clínicos, no se ha observado diseminación del vector, por lo que se supone que se localiza en el punto de inyección.

La posibilidad de transferencia génica a otras especies es mínima en las condiciones de liberación propuestas. El MVA.HIVconsv es un organismo atenuado para la replicación, no propagativo por lo que no se espera ninguna afectación a otros humanos, flora ni fauna cercana o lejana a la zona de liberación.



5) Control y tratamiento de residuos.

Los residuos generados durante el ensayo (viales de vacuna, agujas, guantes, batas, mascarillas, y tiritas/esparadrapos) se consideran residuos sanitarios específicos (Grupo III), y se gestionarán como tal.

Los residuos infecciosos sólidos irán siempre en una bolsa roja como residuos sanitarios de Grupo III. Mientras que los residuos de objetos cortantes o punzantes se depositarán en contenedores específicos, rígidos y estancos, color amarillo, adecuados en tamaño y forma al uso que se les va a dar.

La retirada y el cierre final, tanto de las bolsas como de los contenedores, se llevará a cabo por personal adecuadamente formado y siguiendo las medidas de protección adecuadas.

En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Comisión Nacional de Bioseguridad.

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 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 31 de mayo de 2012