



TG4040

INFORMACION PÚBLICA

Ensayo Clínico:

Estudio de fase II, aleatorizado, multicéntrico y abierto de TG4040 (MVA-VHC) en combinación con interferón alfa-2a pegilado y ribavirina frente a interferón alfa-2a pegilado y ribavirina en pacientes con hepatitis c crónica de genotipo 1 no tratada previamente

5 febrero 2010

TABLA DE CONTENIDOS

A. Información de carácter general	4
B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG.	6
C. Información sobre la modificación genética.....	10
D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante).....	12
E. Información sobre el organismo modificado genéticamente	14
F. Información sobre la liberación.....	15
G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre éste, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental	18
H. Información sobre el seguimiento	21
I. Información sobre el tratamiento post-liberación y el tratamiento de residuos	22
J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia.....	22

ABREVIATURAS

BHK	<i>Baby Hamster Kidney</i>	Riñón de cría de Hamster	
CEF	<i>Chicken embryo fibroblasts</i>	fibroblastos embrionarios primarios de embrión de pollo	
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>	Ácido desoxirribonucleico	ADN
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>	Ácido ribonucleico	ARN
MHC	<i>Monochain human histocompatibility</i>	monocadena de histocompatibilidad humana	
MVA	<i>Modified virus ankara</i>	Virus ankara modificado	
MVATG16643	<i>Recombinant vector</i>	Vector recombinante	
NS3, NS4 y NS5B	<i>Proteínas no estructurales del virus de la hepatitis C</i>		
PCR	<i>Polymerase Chain reaction</i>	reacción de la cadena de polimerasa	
GMO	<i>Genetically modified organism</i>	Microorganismo modificado genéticamente	
pTG1643	<i>Transfer plasmid</i>	Plasmido de transfección	
SVR	<i>Sustained virologic response</i>	Respuesta virológica sostenida	
TG4040 o MVA-HCV	<i>Suspensión de viral de MVATG16643</i>		
HCV	<i>Virus de la hepatitis C</i>		VHC

A. Información de carácter general

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación: España
b) Número de la notificación:
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:
d) Título del proyecto: ESTUDIO DE FASE II, ALEATORIZADO, MULTICÉNTRICO Y ABIERTO DE TG4040 (MVA-VHC) EN COMBINACIÓN CON INTERFERÓN ALFA-2A PEGILADO Y RIBAVIRINA FRENTE A INTERFERÓN ALFA-2A PEGILADO Y RIBAVIRINA EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA DE GENOTIPO 1 NO TRATADA PREVIAMENTE
e) Periodo propuesto para la liberación: Desde 01 Mayo 2010 hasta 31 Marzo 2013 (fecha de terminación del estudio)

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Transgene, S.A.
Boulevard Gonthier de Andernach
Parc d'Innovation
CS80166
67405 ILLKIRCH GRAFFENSTADEN CEDEX
FRANCE

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:

- viroide (.)
- virus ARN (.)
- virus ADN (X)
- bacteria (.)
- hongo (.)
- animal:
 - mamíferos (.)
 - insectos (.)
 - peces (.)
 - otro animal (.)
- otro, especifíquese (reino, *phylum* y clase): ...

b) Identidad del OMG (género y especie):

El OMG final llamado TG4040 es un vector recombinante, no integrativo, de escasa replicación, no propagativo. MVATG16643 proviene de la modificación del genoma de la vacuna del virus de Ankara, contiene secuencias de nucleótidos codificadas del virus de la hepatitis C (VHC) que codifican proteínas no estructurales NS3, NS4 y NS5B.

c) Estabilidad genética:

Una de las características del VHC es la heterogeneidad de su genoma. Las mutaciones del VHC son las responsables de que en el hospedador se hagan presentes como una compleja población de virus asimilable a quasiespecies. Amplios análisis filogenéticos han permitido clasificar el VHC aislado en 6 genotipos principales (del 1 al 6) conteniendo, al menos, 70 subtipos diferentes (a,b,c).

La región central codificada del genoma del MVATG aislado ha sido secuenciado y fue demostrado como homólogo en la secuencia publicada en GenBank.

Se diseñó un programa de estabilidad para evaluar la estabilidad genética de TG4040 en varios países durante el proceso de producción.

4. *¿Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?*

Sí (X)

No (.)

Se hará en los siguientes países: Francia (FR), Alemania (DE), Polonia (PL), Rumania (RO) y España (ES).

5. *¿Ha notificado ese mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad?*

Sí (.)

No (X)

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: ...
- Número de la notificación: B/./././...

6. *¿Ha notificado el mismo notificador u otro la liberación o comercialización de ese mismo OMG fuera de la Comunidad?*

Sí (X)

No (.)

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: . Israel, EEUU.
- Número de la notificación: ././././...

7. *Resumen del impacto ambiental potencial de la liberación de los OMG*

La probabilidad de que TG4040 llegue a ser persistente e invasivo en el medioambiente natural es muy baja debido a las siguientes razones:

- TG4040 es parcialmente replicativo (puede replicar su DNA incluyendo la secuencia del código transgene), no integrativo (se localiza en el citoplasma) y no se propaga en células de mamífero (no es capaz de generar más partículas infecciosas). Los datos disponibles de biodistribución de TG4040 incluyendo las monitorizaciones

de sangre y orinas en paciente (n=3) demostraron el carácter no diseminativo del OMG en cual permanece localizado en el sitio de la inyección. Estas observaciones fueron descritas en otros estudios de biodistribución viral con otros MVA vectores recombinantes desarrollados por Transgene (n=94).

- El virus vacunoide de tipo salvaje y el OGM no se encuentran de manera natural en el medioambiente, y por lo tanto no pueden ocurrir recombinaciones. En el caso de que el virus de tipo salvaje estuviera presente en el medioambiente junto con el OGM, la recombinación genética que permitiera al virus MVA (precursor del OGM) recuperar su genoma hasta la estructura de su precursor es poco probable porque se requieren varias mutaciones independientes, incluido la restauración de regiones genómicas eliminadas. Este fenómeno nunca se observó durante la campaña de vacunación de la Viruela en humanos, y es difícilmente concebible un mecanismo capaz de causar y seleccionar un evento de semejante magnitud. Es más, se demostró que se requiere la reparación de múltiples genes para restaurar completamente la capacidad del MVA para replicarse de manera eficiente en células humanas. Esto es consistente con la falta de capacidad para detectar reversores espontáneos y apoya la seguridad de MVA como un vector y vacuna de terapia génica.

B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG.

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es:

- viroide (.)
- virus ARN (.)
- virus ADN (x)
- bacteria (.)
- hongo (.)
- animal:
 - mamíferos (.)
 - insectos (.)
 - peces (.)
 - otro animal (.)
- otro, especifíquese (reino, *phylum* y clase): ...

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Poxviridae
ii) Género: Orthopoxvirus
iii) Especie: Vaccinia Virus
iv) Subespecie:
v) Cepa: virus de la viruela vacunoide de Ankara modificado
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): ...
vii) Nombre vulgar: MVA

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:		
Sí (.)	No (x)	No se sabe (.)
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:		
i) Sí (.)		
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra: Atlántico: .. Mediterráneo: .. Boreal: .. Alpino: .. Continental: .. Macaronésico: ..		
ii) No (x)		
iii) No se sabe (.)		
El organismo receptor no se encuentra en el medioambiente		
c) Se encuentra de manera frecuente en el país donde se realiza la notificación?		
Sí (.)	No (x)	
d) ¿Se almacena de manera frecuente en el país donde se realiza la notificación?		
Sí (.)	No (x)	

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

- Agua (.)
- Suelo, en libertad (.)
- Suelo, en simbiosis con sistemas radiculares de plantas (.)
- En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas (.)
- En simbiosis con animales (.)
- Otros especifíquense: el MVA no se encuentra en ecosistemas naturales. Se restringe únicamente a la célula huésped. Crece fácilmente en células aviarias y células BHK (riñón de cría de Hámster) pero es incapaz de propagarse a células humanas y la mayoría del resto de células de mamíferas ensayadas.

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No aplicable

5. a) Técnicas de detección:

Ver sección 5(b)

5. b) Técnicas de identificación:

La identificación de la cepa de MVA se puede confirmar mediante reacción de la cadena de polimerasa (PCR). Se basa en la presencia de la supresión II del MVA, características que se encuentran sólo en la cepa MVA del virus vaccinia.

6. *¿Está clasificado el organismo receptor con arreglo a las normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente?*

Sí (x)

No (.)

En caso afirmativo, especifíquese: ...

En términos de clasificación del riesgo, el virus vaccinia está dentro del grupo 2 de agentes biológicos de acuerdo con la clasificación EEC para la protección de las personas que trabajan con agentes biológicos (Directiva 2000/54/EC).

La cepa de MVA no ha sido clasificada. Sin embargo es una cepa altamente atenuada obtenida después de varios pases de los fibroblastos embrionarios primarios de embrión de pollo (CEF). Se replica dentro del citoplasma celular y no se puede propagar en humanos.

Los laboratorios y el personal sanitario que trabaja con las cepas atenuadas no requieren rutina de vacunación para vaccinia. Más aún, no se han publicado informes de transmisión de los recipientes de vaccinia al personal sanitario.

Aunque no se ha establecido un sistema de vigilancia para los trabajadores del laboratorio, en la literatura científica o a los Centros control y prevención de la enfermedad (CDC) no se han reportado infecciones dentro del laboratorio como resultado de la exposición a la cepa o de la exposición a derivados recombinantes de esta cepa. (Vaccinia (Smallpox) Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), June 22, 2001 / 50(RR10);1-25 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5010a1.htm>)).

7. *¿Es el organismo receptor, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?*

Sí (.)	No (x)	No se sabe (.)
En caso afirmativo:		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?		
- Humanos (.)		
- Animales (.)		
- Plantas (.)		
- Otros (.)		

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE:

MVA es muy restrictivo del hospedador tiene una replicación efectiva en las CEF y en las células de cría de hamster (BHK) pero no en humanos ni en la mayoría de las células de mamíferos que han sido comprobadas. En las células no permisivas, por lo tanto no hay producción de viriones los cuales se puedan propagar e infectar otras células. Tampoco hay riesgo de integración en el genoma de las células del hospedador dado que el MVA permanece en el citoplasma.

MVA no es un animal patógeno dado que se ha administrado en varias especies (ratón, cochinillo, ternero, perros, gatos, macacos y elefantes) sin que se hayan producido efectos adversos. MVA tampoco es patógeno en pájaros adultos.

MVA se ha mostrado como seguro en humanos durante las campañas de vacunación contra la viruela en Alemania en los años 70. La reacción adversa más frecuentemente reportada en los más de 120.000 pacientes que recibieron vacunas con MVA fueron reacciones en el lugar de la inyección, dolor de cabeza, fatiga, malestar y fiebre.

8. Información sobre reproducción.

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

No relevantes dado que el MVA no se encuentra de manera natural en el medioambiente. Más aún, como se ha explicado arriba, el MVA está muy restringido a las células de su hospedador donde se replica eficientemente (células CEF y BHK) pero no en humanos ni en otras células de mamíferos.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No relevante

c) Modo de reproducción: No relevante.

d) Factores que afectan a la reproducción: No relevante.

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o letargo:

- i) endosporas (.)
- ii) quistes (.)
- iii) esclerocios (.)
- iv) esporas asexuales (hongos) (.)
- v) esporas sexuales (hongos) (.)
- vi) huevos (.)
- vii) pupas (.)
- viii) larvas (.)
- ix) otras (especifíquense):

No relevante.

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia:

Los vectores de MVA son destruidos con lejía a 1.6°C (ejemplo. 5 g/l de cloro activo) o mediante autoclave a 105°C durante 10 minutos.

10. a) Vías de diseminación:

El OGM como parental del MVA permanece localizado en el citoplasma hasta la destrucción de la célula. No se ha observado diseminación en los ensayos clínicos previos realizados con el OGM. El OGM se asume que permanece localizado en el lugar de la inyección. Observaciones similares se han reportado con otros vectores recombinantes del MVA desarrollados por Transgene.

10. b) Factores que afectan a la diseminación:

No relevante.

11. *Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación).*

No aplicable.

C. Información sobre la modificación genética

1. *Tipo de modificación genética:*

- i) Inserción de material genético (x)
- ii) Eliminación de material genético (.)
- iii) Sustitución de una base (.)
- iv) Fusión celular (.)
- v) Otro (especifíquese): ...

2. *Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética:*

El resultado final que se pretende de la modificación genética es terapéutico. El OGM TG4040, un recombinante MVA que codifica proteínas no estructurales de HCV, NS3, NS4 y NS5B, serán dispensados a los pacientes mediante inyección subcutánea. En el espacio subcutáneo, el OGM puede transducir células incluidas las dendríticas y, drenando en el punto de inyección en el nódulo linfático, el cual está alejado del entorno tolerogénico de la lesión misma, expresar y presentar epitopos de NS3, NS4 y NS5B. En este contexto, el desarrollo de una célula mediadora de la respuesta inmune debería ser permitido. La hipótesis es que el OGM transducirá antígenos especializados presentando células que tendrán epítomos desde antígenos 3HCV a través de la monocadena de histocompatibilidad humana (MHC), clase I hasta células CD8+ T effector y/o hasta MHC clase II a células T CD4+ effector. Esto iniciará una respuesta de las células T killer, y/o ayudará a iniciar la respuesta contra las células HCV infectadas y permitirá la eliminación de las células infectadas.

3. a) ¿Se ha usado un vector en el proceso de modificación?

Sí (x)

No (.)

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

3. b) En caso afirmativo, ¿está presente el vector, total o parcialmente, en el organismo modificado?

Sí (x)

No (.)

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3.b), aporte la información siguiente:

a) Tipo de vector:

- Plásmido (x)
- Bacteriófago (.)
- Virus (.)
- Cósmido (.)
- Elemento de transposición (.)
- Otros (especifíquese): ...

b) Identidad del vector:

pTG16643

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

Escherichia coli

d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable:

Sí (x)

No (.)

- Resistencia a los antibióticos (x)

- Otras (especifíquense):

- Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

Gen resistente a la Ampicilina (AmpR). Sin embargo, la secuencia de AmpR finalmente no se contiene dentro del fragmento de DNA el cual es insertado dentro del recipiente.

e) Fragmentos constituyentes del vector:

El vector pTG16643 contiene secuencias de DNA que codifican proteínas NS3, NS4 y NS5B derivadas de un genotipo 1b viral aislado y secuencias de regulación (promoters). Además, las secuencias de HCV están flanqueadas por dos regiones genómicas de MVA que permiten una recombinación homóloga entre el plásmido transferido y el MVA.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor:

- i) Transformación (.)
- ii) Electroporación (.)
- iii) Macroinyección (.)
- iv) Microinyección (.)
- v) Infección (.)
- vi) Otros

Recombinación homóloga entre el MVA y el vector pTG16643 en CEF.

5. Si las respuestas a C. 3 a) y b) son negativas, ¿Qué método se siguió en el proceso de modificación?

- i) Transformación (.)
- ii) Microinyección (.)
- iii) Macroencapsulación (.)
- iv) Macroinyección (.)
- v) Otros ...

6. Información sobre el fragmento de inserción:

- a) Composición del fragmento de inserción:
La inserción contiene genes del donante que codifican 3 proteínas HCV: NS3, NS4 y NS5B. La inserción también contiene promotores de vaccinia virus para la expresión de transgenes.
- b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:
Las secuencias de interés (genes NS3, NS4 y NS5B) fueron derivadas desde un prototipo genotípico 1b viral aislado del virus de la hepatitis C (cadena HCV-JA). Los otros elementos, son los precoces promotores de vaccinia virus.
- c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG:
No hay rasgos patológicos de las proteínas no estructurales NS3, NS4 y NS5B del HCV. Los antígenos no estructurales del HCV, en particular NS3, son los objetivos de las células asociadas a la respuesta de la eliminación natural de lo virus.
- d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:
 - En un plásmido libre (.)
 - Integrado en el cromosoma (.)
 - Otros (especifíquense): ...

Siguiendo la co-transfección del MVA y pTG16643, la inserción está plenamente integrada en el genoma del MVA mediante recombinación homóloga.

- e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o funciones se desconozcan?

Sí (.)

No (X)

En caso afirmativo, especifíquese: ...

D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante)

1. Indíquese si es:

- viroide (.)
- virus ARN (x)
- virus ADN (.)
- bacteria (.)
- hongo (.)

- animal:
 - mamíferos (.)
 - insectos (.)
 - peces (.)
 - otro animal (.)
- otro, especifíquese (reino, *phylum* y clase): ...

2. Nombre completo:

i) Orden y taxón superior (animales): Flaviridae
ii) Familia:
iii) Género: Hepacivirus
iv) Especie: virus de hepatitis C humana.
v) Subespecie: HCV genotipo Ib
vi) Cepa: JA cepa
vii) Cultivar/línea de reproducción: ...
viii) Patovar: ...
ix) Nombre vulgar: HCV

3. ¿Es el organismo, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?

Sí (X)	No (.)	No se sabe (.)
En caso afirmativo, especifíquese:		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?		
<ul style="list-style-type: none">- Humanos (X)- Animales (.)- Plantas (.)- Otros ...		
<p>El virus de la hepatitis C (VHC) es un agente infeccioso común a nivel mundial que afecta alrededor de 170 millones de personas. VHC es un virus con ácido ribonucleico (ARN) perteneciente a la familia Flaviviridae; de este modo no está integrado en el genoma del hospedador. La OMS estima que alrededor del 3% de la población mundial está infectada por el VHC y, que parte de los 170 millones son portadores crónicos. Se pueden desarrollar complicaciones graves con la cirrosis en el 20% de los infectados con un riesgo de carcinoma de 1 a 4 % anual lo cual hace de la hepatitis C la principal causa de tranplante en los Estados Unidos y en la Unión Europea.</p>		
b) ¿Están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		

Sí (.)	No (x)	No se sabe (.)
En caso alternativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A.		

4. *¿Está clasificado el organismo donante con arreglo a normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente como, por ejemplo, la Directiva 90/679/CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo?*

Sí (x)

No (.)

En caso afirmativo, especifíquese: ...

VHC está clasificada dentro del grupo 3 de agentes biológicos de acuerdo con la clasificación para la protección de personal que trabaja con agentes biológicos emitida por la EEC (Directive 2000/54/EC).

5. *¿Intercambian los organismos donante y receptor material genético de forma natural?*

Sí (.)

No (x)

No se sabe (.)

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética:

a) *¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?*

Sí (.)

No (x)

No se sabe (.)

Especifíquese:

b) *¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?*

Sí (.)

No (x)

No se sabe (.)

Especifíquese:

c) *¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?*

Sí (.)

No (x)

No se sabe (.)

Especifíquese:

d) *¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?*

Sí (.)

No (x)

No se sabe (.)

Especifíquese:

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente:

El programa de estabilidad genética fue diseñado para evaluar la estabilidad genética de TG4040 en varios pasos durante el proceso de producción.

3. ¿Es el OMG, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier forma?

Sí (.)

No (x)

No se sabe (.)

En caso afirmativo:

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?

- Humanos (.)
- Animales (.)
- Plantas (.)
- Otros ...

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y el inciso i) del punto 2 de la letra E de la sección II del anexo III A: ... No hay cepas de la inserción que sean patológicas o con rasgos ecológicos (ej. NS3, NS4 y NS5B antígenos del VHC). Esos antígenos VHC, en particular NS3, son los objetivos de las respuestas de las células T asociadas con la eliminación natural del virus.

Se han realizado ensayos no clínicos (ratones y conejos) y clínicos (fase II con 30 pacientes y 9 pacientes reclutados respectivamente) con el OMG. Hasta ahora no han mostrado efectos tóxicos mayores que pudieran ser relacionados con el OMG.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección:

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente:

La presencia de la cepa MVA se puede detectar mediante la reacción de la cadena de polimerasa (PCR). Se basa en la presencia del borrado II del MVA, características encontradas solamente en la cepa de MVA. El test de PCR fue validado de acuerdo a la guías ICH Q2 (R1). Se demostró ser específico para la identificación de la cepa de MVA.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

La identidad del OMG se pueden confirmar mediante el control de la integridad del genoma mediante el mapeo de la restricción enzimática.

F. Información sobre la liberación

1. Finalidad de la liberación (incluido todo beneficio ambiental potencial significativo esperado):

La liberación corresponde al ensayo clínico TG4040.02 titulado “Estudio de fase II, aleatorizado, multicéntrico y abierto de TG4040 (MVA-VHC) en combinación con

interferón alfa-2a pegilado y ribavirina frente a interferón alfa-2a pegilado y ribavirina en pacientes con hepatitis c crónica de genotipo 1 no tratada previamente”.

El principal objetivo es determinar si la vacuna terapéutica TG4040 (MVA-HCV) mejora la eficacia de la terapia actual de referencia en la Hepatitis C crónica, que es el interferón alfa-2a pegilado asociado a ribavirina. Durante el ensayo se medirá la eficacia mediante la medición de la cantidad de VHC en la sangre de los pacientes (carga viral).

Actualmente la terapia de referencia para la Hepatitis C combina interferón alfa (convencional y pegilado) (IFN α) con Ribavirina (RBV). Esta doble terapia intenta prevenir la evolución de la enfermedad y obtiene una cura alcanzando una respuesta virológica sostenida (SVR) definida como la ausencia de ARN del VHC 6 meses después del fin del tratamiento.

Sin embargo estos tratamientos pueden implicar frecuentes e importantes reacciones adversas como: depresión, síntomas pseudogripales, irritabilidad, cansancio, fiebre o neutropenia relacionados con el IFN α así como anemia hemolítica, prurito y exantema relacionados con la RBV. Los efectos secundarios hematológicos pueden manejarse con una estrecha vigilancia, el uso de factores de crecimiento o reducciones de la dosis de RBV y/o Peg-IFN α . Todos estos efectos adversos conducen a una alteración general de la calidad de vida.

Además las tasas de respuesta combinando Peg-IFN α y RBV varía en función del genotipo del virus. Tan solo alcanzan entre el 40% y el 50% para el genotipo 1 y entre el 70% y el 80% para los genotipos 2 y 3.

La eficacia parcial de los tratamientos anti-VHC actuales, y los importantes reacciones adversas demuestran que el desarrollo de una vacuna eficaz contra el virus sigue siendo necesario.

2. *¿Es diferente el lugar de liberación del hábitat natural o del ecosistema en el que se utiliza, se mantiene o se encuentra regularmente el organismo receptor o parental?*

Sí (.)

No (.)

En caso afirmativo, especifíquese:

No aplicable. El OMG y el MVA no se encuentran de manera natural en el medioambiente. La actual liberación se puede comparara con el uso de MVA durante la campaña de erradicación de la viruela.

3. *Información relativa a la liberación y a la zona circundante:*

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):

TG4040 será administrado en los siguientes centros:

Lista de Hospitales en el país notificado:

- 1) - Investigador principal: Dr. Moisés Diago
- Departamento: Servicio de Digestivo

<p>- Hospital: Hospital Universitario de Valencia - Dirección: Av. Tres Cruces, 2. Valencia 46014.</p> <p>2) - Investigador principal: Dr. Manuel Romero Gómez - Departamento: Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades digestivas - Hospital: Hospital Nuestra Señora de Valme - Dirección: Ctra. Cádiz-Bellavista, km. 548,9. 41014 Sevilla</p> <p>3) - Investigador principal: Dr. Vicente Carreño - Departamento: Hepatología - Hospital: Fundación Estudio Hepatitis Virales - Dirección: Guzmán el Bueno, 72. 28015 Madrid</p> <p>4) - Investigador principal: Dr. Ricard Solá - Departamento: Servicio de Aparato Digestivo - Hospital: Hospital Del Mar - Dirección: Passeig Marítim de la Barceloneta, 25. 08003 Barcelona</p> <p>5) - Investigador principal: Dr. María Trapero - Departamento: Servicio de Aparato Digestivo - Hospital: Hospital Universitario De La Princesa - Dirección: Diego de León, 62. 28006 Madrid</p>
<p>b) Área del lugar (m²):</p> <p>i) Lugar real de la liberación (m²): ... ii) Área de liberación más amplia (m²): ...</p> <p>No se requiere un tamaño específico para el centro. La habitación donde los pacientes serán tratados será una habitación de hospital convencional.</p>
<p>c) Proximidad a biotopos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>No aplicable.</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>No aplicable.</p>

4. Método y amplitud de la liberación:

<p>a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse: La máxima dosis administrada es 107 pfu por inyección. Un paciente recibirá un máximo de 17 inyecciones durante un periodo de 49 semanas.</p>

b) Duración de la operación:
ver sección 4.a)

c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:

El OMG se libera únicamente para uso clínico, se suministra en en viales cerrados y etiquetados adecuadamente. La administración se realiza bajo responsabilidad del investigador, de acuerdo con un protocolo clínico y respetando las Normas de Buena Práctica Clínica. El producto ha de prepararse en condiciones asépticas, en cumplimiento adecuado a la preparación de inyectables. El área utilizada para la preparación de TG4040 para su inyección debe descontaminarse antes y después de la manipulación con una disolución desinfectante estándar (ej, lejía >1.6 °Cl; ej, 5 gramos de cloro activo por litro de agua).

Para las manipulaciones deben llevarse gafas y vestuario de laboratorio, recomendándose guantes. Todas las transferencias de la preparación deben realizarse utilizando un contenedor cerrado. Más aún, los empleados seguirán la política hospitalaria o clínica estándar recomendada para la manipulación de vacunas con virus vivos.

En caso de contaminación accidental con TG4040, cada superficie contaminada deberá tratarse de acuerdo con los procedimientos hospitalarios convencionales para productos infectados. Todo el personal implicado en la manipulación del producto debe ser informado de que en caso de contaminación cutánea hay que lavar inmediatamente la piel profusamente con agua y desinfectar localmente con yodo al 4% y, en caso de contaminación ocular, se recomienda lavar y enjuagar únicamente con agua. Se debe realizar asimismo una evaluación por el oftalmólogo tan pronto como sea posible. No está proyectado ningún análisis biológico específico para el personal que maneje el producto.

5. Descripción resumida de las condiciones ambientales medias (clima, temperatura, etc.):

No aplicable.

6. Datos pertinentes sobre liberaciones anteriores del mismo OMG, si los hubiera, específicamente relacionados con las repercusiones potenciales de la liberación en el medio ambiente y la salud humana:

Desde su introducción para el desarrollo clínico (ej, en 2006), TG4040 ha sido liberado en el entorno clínico similar al propuesto en dos ocasiones anteriores. Hasta ahora se ha inyectado TG4040 a un total de 39 pacientes. TG4040 se ha mostrado seguro y bien tolerado durante estos ensayos, siendo los efectos adversos más frecuentemente descritos las reacciones en el lugar de la inyección (induración, inflamación, eritema, edema, dolor), fatiga, adenopatías, náuseas y cefaleas.

G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre éste, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental

1. Nombre del organismo objeto de investigación (si procede):

i) Orden y taxón superior (animales): ...
ii) Familia: ...
iii) Género: ...
iv) Especie: ...
v) Subespecie: ...
vi) Cepa: ...
vii) Cultivar/línea de reproducción: ...
viii) Patovar: ...
ix) Nombre vulgar: ...

Los organismos diana son los seres humanos.

2. Mecanismo previsto y resultado de la interacción entre los OMG liberados y el organismo diana (si procede):

TG4040 se administrará a pacientes mediante inyecciones subcutáneas en los muslos y los brazos. En el espacio subcutáneo, el TG4040 puede transducir células, incluyendo las células dendríticas, y, en los ganglios linfáticos que drenan el punto de la inyección, que se encuentra alejado del medio local tolerogénico de la propia lesión, expresar y presentar los epitopos NS3, NS4 y NS5B. En este contexto el desarrollo de una respuesta inmunitaria debería permitir el desarrollo de una respuesta inmune dirigida hacia células diana. Esta respuesta debería posibilitar la eliminación de las células infectadas con el VHC.

3. Otras interacciones potencialmente significativas con otros organismos en el medio ambiente:

Existe un riesgo extremadamente bajo de transferencia genética a otras especies si se sigue la liberación propuesta. Como se mencionó en la sección F, el OMG se administrará en una sala hospitalaria convencional por lo que es improbable que entre en contacto con otras especies animales.

Las recombinaciones con otros organismos son improbables, ya que requeriría la presencia de otros poxvirus que no están de manera natural en el medio ambiente.

Aún más, no se conocen características patológicas y ecológicas de las proteínas virales codificadas por el TG4040 (ej. Antígenos NS3, NS4, NS5B del VHC). Estos antígenos del VHC, en particular el NS3, son los objetivos de las respuestas mediadas por células T asociadas con la eliminación viral natural en humanos.

4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor, un carácter más invasivo, etc.?

Sí (.)

No (x)

No se sabe (.)

Especifíquese:

No se le ha conferido al TG4040 ninguna ventaja o desventaja selectiva y el MVA parental no es endémico en la población humana.

5. Tipos de ecosistemas a los que puede extenderse el OMG desde el lugar de liberación y en los cuales puede quedar establecido:

Es esperable que el TG4040 no interactúe con los organismos no-diana, debido a la severa restricción de su rango de huéspedes y debido a las condiciones propuestas de liberación. En el improbable caso de administración inadvertida a organismos no-diana, no sería de esperar diseminación adicional ya que varios estudios han demostrado que el MVA no es virulento en animales de laboratorio inmunocompetentes e inmunodeficientes ni en cultivos primarios de células humanas.

6. Nombre completo de los organismos que no son el organismo diana, pero que (teniendo en cuenta la naturaleza del medio ambiente receptor) pueden sufrir accidentalmente daños importantes por la liberación del OMG:

i) Orden y taxón superior (animales): ...
ii) Familia: ...
iii) Género: ...
iv) Especie: ...
v) Subespecie: ...
vi) Cepa: ...
vii) Cultivar/línea de reproducción: ...
viii) Patovar: ...
ix) Nombre vulgar: ...

No aplicable.

7. Probabilidad de intercambio genético in vivo:

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Existe un riesgo mínimo de transferencia genética a otras especies bajo la liberación propuesta del OMG. El OMG se administrará en una sala hospitalaria, por lo que es improbable que entre en contacto con otras especies animales. Aún mas, el TG4040 como el virus MVA parental permanece localizado en el citoplasma celular hasta la lisis de la célula infectada. Es parcialmente replicativo (puede replicar su DNA incluyendo la secuencia de codificación transgénica), no integrativo (localización citoplasmática) y no propagativo en células de mamíferos (no siendo capaz ya de generar partículas infecciosas). No hay posibilidad de intercambio genético con otros poxvirus humanos ya que no son endémicos en humanos). En animales susceptibles a infecciones víricas (incluidos seres que no permiten su propagación), existen pocas posibilidades de recombinación genética con poxvirus animales, ya que el nivel de replicación del ADN vector in vivo es bajo y se limita a las células infectadas por el inóculo (no hay generación de partículas infecciosas).
b) De otros organismos al OMG: Véase 7 (a)
c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: No hay datos disponibles.

8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG; y sobre su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.):

No hay datos disponibles sobre el comportamiento y características del TG4040 en los medios ambientes mencionados.

9. Posibles interacciones ambientalmente significativas con procesos biogeoquímicos (si son diferentes del organismo receptor o parental):

No aplicable

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG:

No se ha demostrado diseminación viral en los seres humanos a los que se les ha inyectado TG4040 por vía subcutánea u otros productos basados en MVA (n= 100). No se ha apreciado diseminación significativa del TG4040 fuera del punto de la inyección en estudios en animales, lo que confirma el carácter no expansivo del TG4040 que permanece localizado en el punto de inyección hasta la lisis de las células infectadas. Basándose en esta información, no se ha planificado, en la propuesta actual, ninguna detección viral específica relacionada con el TG4040.

La monitorización de efectos directos e indirectos del OMG en pacientes se realizará mediante las siguientes evaluaciones clínicas: exploración física, comunicación de acontecimiento adverso, pruebas de laboratorio a lo largo del ensayo clínico para todos los pacientes.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema:

No planificados dado que el OMG y el virus MVA parental no se encuentran de manera natural en el medio ambiente.

3. Métodos de detección de transferencia del material genético donado del GMO a otros organismos

Método no disponible – la probabilidad de una transferencia del material genético donado a otros organismos es poco probable ya que el TG4040 no tiene una localización nuclear y no hay ningún virus endémico humano capaz de complementarlo, para recombinar o intercambiar material genético con el genoma del MVA.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²):

No aplicable: el OMG se administra a los pacientes mediante inyección subcutánea en salas hospitalarias o clínicas convencionales.

5. Duración del seguimiento:

La evaluación de la seguridad se realizará a lo largo de la participación de los pacientes en el ensayo clínicos y hasta 8 meses después de la última inyección del estudio.

6. Frecuencia de seguimiento:

Visitas de monitorización durante las que se evaluará la seguridad, se realizarán semanalmente durante las cuatro primeras semanas, después cada cuatro semanas durante 20 semanas, y finalmente cada 12 semanas hasta el final del seguimiento. Se llevarán a cabo visitas de monitorización adicionales durante cada inyección del OMG.

I. Información sobre el tratamiento post-liberación y el tratamiento de residuos

1. Tratamiento del lugar tras la liberación:

Se descontaminará el lugar de preparación del producto para inyección antes y después de la manipulación, utilizando una solución desinfectante estándar.

Una vez se ha marchado el paciente, la sala hospitalaria o de las clínicas (superficies y suelo) y los cuartos de baño deben ser limpiados de una manera estándar con una solución desinfectante activa.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación:

En aquellos centros hospitalarios donde se traten a pacientes con TG4040, se proporcionará al personal implicado en su manejo un procedimiento detallado para su preparación. En aquellos lugares donde se maneje el producto habrá una hoja de datos que describa los procedimientos para la inyección, condiciones de eliminación de residuos y procedimientos a seguir en caso de que TG4040 sea liberado accidentalmente. Todos los residuos relacionados con el uso del producto deberán almacenarse en un contenedor especial cerrado que se etiquetará y se eliminará de acuerdo con los procedimientos habituales del hospital para el material infeccioso.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

La titulación de TG4040 en el lote clínico estarán dentro de las especificaciones requeridas (ej., de 7.5×10^6 a 5.0×10^7 pfu/mL). TG4040 se encuentra en suspensión en un volumen total de 0.725 mL. Como consecuencia la cantidad de residuos tras la inyección es limitada y no será superior a 2.625×10^7 pfu).

El número total de pacientes en este ensayo clínico será de 123 evaluables, lo que significa que será necesario incluir a aproximadamente a 140 pacientes. Con este objetivo, se ha estimado que cada uno de los centros clínicos debería reclutar aproximadamente 7 pacientes durante el periodo de reclutamiento. El 40% de los pacientes de cada centro recibirá un máximo de 17 inyecciones de 1×10^7 pfu de TG4040. A otro 40% de los pacientes no se les administrará más de 7 inyecciones de 1×10^7 pfu de TG4040, mientras que el 20% restante de los pacientes podría recibir un máximo de 13 inyecciones. La cantidad global de residuos por centro se considera, por tanto, limitada.

3. b) Tratamiento de los residuos

Véase I.2.

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista:

Se recomendará al personal implicado en la manipulación del TG4040 que cumpla las siguientes recomendaciones en caso de incidente durante la utilización de TG4040.

- Vertido accidental:

Debe limpiarse el área contaminada con un desinfectante estándar activo frente al TG4040 (ej lejía a 1,6 °Cl: ej 5g/l de cloro activo). Mantener en contacto durante, al menos 30 minutos.

- Contaminación cutánea:

Debe lavarse inmediatamente la piel profusamente con agua y desinfectar localmente con una solución de yodo al 4%.

- Punción accidental:

Lavar inmediata y abundantemente bajo el agua del grifo. Tratar a continuación el área de la forma siguiente:

- Lavar con jabón suave durante 5 minutos, una vez retiradas las ropas, las cuales serán tratadas como material contaminado. Aclarar con abundante agua. Desinfectar posteriormente el área (ej, lejía a 1,4 °Cl: ej 4.5g/l de cloro activo) durante al menos 5 minutos. Aclarar abundantemente con agua.

O

- Lavar con solución yodada al 4% durante cinco minutos. Aclarar abundantemente con agua, tratar después el área con una solución yodada al 10% durante 5 minutos. Aclarar abundantemente con agua.

Además, cubrir la lesión con un vendaje oclusivo y seco, el cual debe ser eliminado adecuadamente una vez retirado. La persona herida debería ser valorada por un médico y estrictamente seguida durante al menos dos semanas.

- Contaminación ocular:

Lavar inmediatamente y durante 15 minutos el ojo u ojos afectados con suero salino fisiológico, haciendo que el agua fluya lateralmente sobre el ojo afectado. Si sólo se ha afectado un ojo, evitar la contaminación del otro (el ojo afectado debe quedar por debajo del nivel del otro ojo). Mantener los párpados abiertos y mover el globo ocular en todas las direcciones. Si se dispone de ella, instilar una gota de solución de trifluridina al 1%. La persona herida debe ser sometida a una valoración oftalmológica tan pronto como sea posible.

- Ingestión:

No se debe inducir el vómito y consulta un médico inmediatamente. La persona debe ser estrechamente controlada durante al menos dos semanas.

2. Métodos de eliminación del OMG o de los OMG de las áreas potencialmente afectadas:

Véase J.1

*3. Métodos de eliminación o de saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma:
No aplicable*

4. Planes de protección de la salud humana y del medio ambiente en caso de que se produzca un efecto no deseable:

Los pacientes deben ser monitorizados para la posibilidad de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves (SAE) de acuerdo con el protocolo. Cada SAE será reportado y evaluado por el personal hospitalario y el promotor y se notificará a las autoridades sanitarias cuando sea aplicable.

La probabilidad de propagación es muy baja dadas las características del MVA. Como se señaló anteriormente MVA es escasamente replicativo y no se propaga. Por tanto, no es esperable su propagación. Además, sería necesario la complementación con un poxvirus propagativo para poder generar el vector de propagación. Este hecho resulta improbable ya que no existen poxvirus en estado natural en la población humana. Más aún, es improbable que tengan lugar varias mutaciones independientes, incluyendo restauraciones de las regiones eliminadas del genoma, dando lugar a la recuperación de la estructura genómica parental: virus de la viruela. Nunca se ha dado este fenómeno durante la vacunación de la viruela en humanos y resulta poco concebible que se produzca tal mecanismo. Más aún, los estudios han demostrado que se requiere la preparación de múltiples genes para que el MVA recupere completamente la capacidad de replicarse eficientemente en células humanas. Esto es congruente con la falta de detección de reversiones espontáneas lo que confirma la seguridad del MVA como vector de vacuna.

Más aún, no se ha descrito la propagación viral durante las experiencias clínicas previas con el TG4040 y con otros vectores MVA recombinantes.