



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE VIRUS ANKARA MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/19/23)

Título del ensayo

Ensayo clínico de fase II aleatorizado controlado con placebo con vedolizumab con o sin vacuna terapéutica para el VIH en pacientes que empezaron con antirretrovirales durante la fase aguda o crónica de la infección (EHVA T02/ANRS VRI07), del Inserm-ANRS (French National Institute for Health and Medical Research-ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida-hiv Hépaties).

Características del ensayo

El período propuesto para la liberación es desde marzo de 2020 hasta marzo de 2021.

En el ensayo participará el Hospital Clinic de Barcelona. Los participantes recibirán dos inyecciones de 0,5 ml de la vacuna MVA HIV-B (1×10^8 pfu/mL) por vía intramuscular en la semana 0 y la semana 8 del ensayo clínico.

MVTA1704 (MVA HIV-B) se utilizará en el ensayo clínico para evaluar el impacto de esta vacuna terapéutica en el control viral después de la interrupción del tratamiento analítico en presencia o no de anticuerpo monoclonal versus placebo.

Características del organismo modificado genéticamente (OMG)

El OMG, MVATG17401 o MVA HIV-B es un virus Vaccinia Ankara modificado (MVA) que contiene los genes *gag*, *pol* y *nef* del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 (VIH-1) insertado en la región III de MVA.

El MVA es una cepa atenuada del virus Vaccinia utilizado clásicamente para la campaña de vacunación contra la viruela en los años 60.

El MVA se derivó de la cepa inicial del virus Vaccinia de tipo salvaje denominada virus dermovaccinia Ankara (CVA) del burro. Su genoma está compuesto por una única molécula de ADN lineal de doble hebra y se replica en el citoplasma de las células. El genoma de MVA presenta seis deleciones principales que dan como resultado la pérdida de 30 kb o aproximadamente el 16% de su información genética, incluidos al menos dos genes de rango de huésped.

MVATG17401 se generó por recombinación homóloga entre el plásmido de transferencia que contiene la casete de expresión *gag-pol-nef* y el un subclon de MVA, para lo cual se infectaron células CEF a las que posteriormente se les transfirió el plásmido.

Identificación de riesgos potenciales asociados a ChAdOx1.HTI

Estabilidad

Se ha llevado un cabo el análisis de la integridad genómica del lote Y510 (lote semilla maestra producido en 2008) de acuerdo con las recomendaciones de la Agencia Europa del Medicamento (EMA/CHMP/VWP/141697/2009).

El análisis de la integridad genómica se realizó mediante mapeo de enzimas de restricción. El análisis de la integridad no mostró alteraciones genómicas importantes (por ejemplo,



reordenamientos, inserciones o eliminaciones) y se obtuvieron los patrones de restricción esperados. De este modo, se ha demostrado un periodo de estabilidad genética de 8 años.

También se han secuenciado fragmentos de un lote (secuencia de codificación del inserto, secuencia no codificante del inserto, secuencia corriente arriba y corriente abajo de la región de delección II de la cepa MVA y secuencia corriente arriba y corriente abajo de la región de delección III de la cepa MVA). Los resultados muestran que las secuencias de nucleótidos son iguales a la secuencia predicha basada en la construcción del vector.

Patogenicidad

La cepa MVA se obtuvo después de 570 pases del CVA de asno en CEF. Las delecciones I a IV, que ocurrieron durante los primeros 382 pasajes, llevaron a un fenotipo atenuado similar al de la cepa MVA. Las delecciones V y VI, que ocurren durante los siguientes 190 pasajes, no parecen resultar en una mayor atenuación del virus.

El MVA crece bien en las células aviarias, pero no puede multiplicarse en humanos u otras células de mamífero. En células humanas y de otros mamíferos, el virus replica su ADN, tiene una expresión intacta de los genes tempranos e intermedios, así como la mayoría de los genes tardíos, pero tiene un bloqueo en la etapa de ensamblaje del virión y, por lo tanto, no puede producir progenie infecciosa.

La mayoría de las cepas de MVA producen una infección abortiva en huéspedes animales y se ha demostrado que no son patógenas incluso en animales y humanos inmunodeprimidos.

Las modificaciones introducidas no afectan a la patogenicidad del OMG que sigue siendo un patógeno para el ser humano.

Además, MVA se replica en el citoplasma lo que limita el riesgo de integración en el genoma de las células huésped y esta característica no se altera en el OMG.

Generación de virus recombinantes

El MVA no se encuentra en el medio ambiente, por lo que no existe peligro de recombinación con el virus de tipo salvaje.

MVA está altamente atenuado debido a seis delecciones principales en su ADN. Se requeriría la reparación de múltiples genes para restaurar completamente la capacidad de MVA para replicarse de manera eficiente en células humanas, por lo que se considera que el riesgo es insignificante.

Genotoxicidad

MVA es un miembro de la familia de los poxvirus, que tiene un único genoma lineal de doble cadena, se replica en el citoplasma ya que no depende de las enzimas de la célula huésped para la replicación del ADN y la transcripción de genes virales. Por lo tanto, el genoma de MVA no puede interactuar con el genoma de las células infectadas ya que permanece localizado en el citoplasma, lo que limita el riesgo de integración. La inserción *gag-pol-nef* no altera esta característica.

Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación

El peligro de transmisión a hospedadores no diana es bajo debido a que MVA no se replica en la mayoría de las células de mamíferos. El MVA podría diseminarse al tocar el sitio de vacunación antes de su sanación, al tocar los apósitos contaminados, o al tocar las pústulas cutáneas de aparición espontánea antes de su sanación. El MVA también podría propagarse a través de



cualquier fluido biológico contaminado del paciente. No se ha realizado ningún análisis de su diseminación a través de los líquidos corporales durante otros estudios clínicos con MVA-B (o MVATG17401). El personal implicado en la manipulación de MVATG17401, los pacientes y sus familiares recibirán instrucciones detalladas para evitar la diseminación del virus, por lo que es poco probable que haya una contaminación entre el personal sanitario o entre familiares del paciente. En caso de producirse, y dado que solo sería una parte de la dosis administrada, su efecto nocivo potencial debería ser similar al observado durante la campaña de vacunación anti-viruela, que ha demostrado que la transmisión secundaria del MVA es un fenómeno raro.

El ciclo de vida del MVA tiene lugar exclusivamente en el citoplasma, por lo que la probabilidad de transmisión vertical es extraordinariamente baja. Se han realizado estudios en ratones y macacos con productos similares como el MVA.VIHA, una vacuna candidata vectorizada por MVA, que expresa el inmunógeno VIHA. Como parte del estudio de biodistribución en ratones, se evaluó la distribución del ADN viral en los testículos y los ovarios tras la administración intradérmica. No se encontró ADN viral en las gónadas. En otro estudio en monos rhesus no se detectó MVA.VIHA en los testículos, epidídimo, y ovario después de la administración intradérmica.

MVATG17401 será administrado por vía intramuscular. Aunque la ruta de administración es diferente respecto a estos estudios preclínicos, se espera un tropismo similar. Aun así, se indicará a los pacientes que deberán emplear un método anticonceptivo de barrera (p. ej., el preservativo para pacientes de sexo masculino o femenino o las parejas de los pacientes de sexo femenino) durante el periodo de tratamiento con MVATG17401 y un tiempo posterior.

-Manipulación, control y tratamiento de residuos

El lugar de almacenamiento será la unidad de farmacia del Hospital Clinic. La preparación de las vacunas se realizará en el Servicio de Farmacia cumpliendo medidas de bioseguridad para un nivel de riesgo 1. Desde el lugar de almacenamiento hasta el lugar de manipulación y preparación el transporte se realizará usando las medidas de protección universal y técnicas estériles. La descongelación y preparación de la suspensión se realizarán utilizando cabina de bioseguridad de clase II.

Una vez la suspensión ha sido transferida a las jeringas de administración, se trasladarán a la consulta de administración colocando estas jeringas en una bolsa zip-lock cerrada en contenedores cerrados.

Todas las superficies se limpiarán con spray desinfectante Aniospray® y alcohol de 70° antes y después del proceso en cumplimiento adecuado a la preparación de inyectables.

El personal que administrará el producto a los pacientes utilizará precauciones universales y técnicas estériles, es decir, uso de batas y guantes desechables de un solo uso, así como desechará el material contaminado inmediatamente después de la administración de acuerdo a la gestión de residuos sanitarios grupo III y las instrucciones aportadas por el promotor.

El material utilizado para la administración se considera residuo sanitario grupo III y se gestionará como tal. Concretamente, las batas (si se usaran), guantes, jeringas y agujas se desecharán en contenedores herméticos específicos para residuos sanitarios de grupo III disponibles en la consulta de administración.

Para evitar la diseminación del OMG entre el personal sanitario y acompañantes en contacto con el sujeto receptor del OMG, el sujeto receptor permanecerá en observación hasta una hora después de administrar la inyección.



En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB) y al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG).

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

Una vez concluido el ensayo, se remitirá un informe de resultados de los mismos al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG) y a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB). En este 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 7 de enero de 2020