



## EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UNA VACUNA MODIFICADA GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/09/63)

### Título del ensayo:

“Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, sobre la seguridad y tasa de respuesta de 3 dosis administradas por vía subcutánea de  $5 \times 10^7$  ufp de RO5217790 en pacientes con alto grado de neoplasia intraepitelial cervical, de grado 2 ó 3, asociado con la infección por el VPH”.

### Características del ensayo:

La empresa Roche presenta una solicitud para realizar un estudio multinacional y multicéntrico con el producto RO5217790 en pacientes con alto grado de neoplasia intraepitelial cervical, de grado 2 ó 3, asociado con la infección por el virus VPH.

El OMG (organismo modificado genéticamente), conocido como RO5217790, es un tratamiento inmunitario dirigido contra el VPH16 derivado de una cepa de replicación defectuosa del virus MVA, manipulada genéticamente para expresar formas modificadas de las proteínas precoces del VPH16 (delE6 y delE7) e interleucina 2 humana sin modificar (hIL2).

El ensayo se va a llevar a cabo en dos hospitales de Madrid (Hospital de Fuenlabrada y Hospital Clínico San Carlos), y en el Hospital Clínico y Provincial de Barcelona. **La Comisión Nacional de Bioseguridad considera importante que en cada uno de estos Centros exista un responsable clínico del ensayo** con la formación e información suficiente para atender cualquier incidencia que se produzca.

Los pacientes recibirán inyecciones subcutáneas del OMG en dosis de  $5 \times 10^7$  ufp los días 1, 8 y 15, y permanecerán hora y media en observación tras la administración del fármaco.

El personal sanitario que se encargue de la manipulación del OMG recibirá las instrucciones detalladas sobre cómo inyectarlo y utilizará gafas de seguridad, bata de laboratorio y guantes.

Asimismo, se proporcionará a los pacientes una nota informativa sobre la naturaleza del tratamiento, los riesgos poco probables del mismo, y la comunicación al investigador de cualquier efecto observado en relación con el tratamiento. **La Comisión Nacional de Bioseguridad solicita que se le haga llegar una copia de dicha nota informativa.**

Está previsto que el ensayo comience en octubre de 2009 y dure hasta febrero de 2013.



### **Características del OGM:**

El OGM es un vector viral basado en el Virus Vaccinia Ankara Modificado (MVA) atenuado recombinante, que contiene secuencias de ADN que codifican la proteína interleucina 2 humana (hIL2) y formas mutadas de las proteínas E6 y E7 del VPH16. Más concretamente:

- El organismo receptor es el vector de la viruela vacunoide recombinante no replicativo, formado por el genoma del virus de la viruela vacunoide de Ankara modificado (MVA). Tanto Vaccinia y sus derivados, como el MVA, han sido ampliamente utilizados como vacunas en la erradicación de la viruela a nivel mundial.
- Se van a insertar transgenes que codifican tres proteínas modificadas de las proteínas E6 y E7 (delE6 y delE7) y la citosina humana IL2 (hIL2). Se han utilizado las secuencias de dominios de los virus del sarampión y de la rabia para modificar E6 y E7, respectivamente. Los genes E6 y E7 modificados (delE6 y delE7) proceden del genotipo 16 del virus del papiloma humano (VPH16). En estudios epidemiológicos se ha demostrado que existe una fuerte asociación entre el virus del papiloma humano y el desarrollo de neoplasia intraepitelial del cuello del útero (CIN) y de los carcinomas invasores del cuello del útero. El gen de la IL2 humana se ha obtenido de células mononucleares en sangre periférica. Se ha demostrado que la citosina IL2 humana es esencial en la respuesta inmunitaria y humoral.

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

#### **1) Estabilidad genética:**

Tras llevar a cabo una serie de pruebas con el producto RO5217790, en las que se comprobó la expresión, la funcionalidad, la caracterización, las secuencias de nucleótidos de los insertos genéticos, y la formación de placas inmunitarias, se ha concluido que el genoma del OGM es estable.

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

El notificador considera que no existen diferencias significativas entre el microorganismo modificado genéticamente y el organismo receptor en lo que se refiere a su patogenicidad.

El MVA se ha utilizado para vacunar contra la viruela durante muchos años, siendo los efectos adversos más comunes las reacciones en el punto de inyección, cefalea, cansancio, malestar y fiebre.

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

El OGM, al igual que el MVA receptor, permanece localizado en el citoplasma celular hasta la destrucción de la célula. Según los datos obtenidos en los estudios clínicos llevados a cabo hasta el



momento, no se ha observado diseminación del vector, por lo que se supone que se localiza en el punto de inyección.

No es de esperar que el microorganismo modificado genéticamente se haga resistente e invasivo en hábitats naturales ya que: a) no existe un poxvirus humano conocido capaz de complementar a MVA (progenitor de RO5217790) para generar un virus competente para la replicación; b) hasta el momento no se ha documentado una reversión espontánea del MVA a virus vaccinia con replicación competente; c) RO5217790 no puede producir partículas de vector de la progenia en células humanas primarias, por lo que no se diseminan partículas infecciosas; y d) en estudios realizados con seres humanos, el OMG permaneció localizado en el punto de inyección, y no se observó diseminación del MMG en las muestras de sangre u orina de los pacientes.

En cualquier caso, **la Comisión Nacional de Bioseguridad solicita que el notificador se comprometa por escrito a presentar lo antes posible los resultados de los estudios de biodistribución que está llevando a cabo en este momento**, indicando la fecha en la que tiene previsto presentar dichos resultados.

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

Los pacientes recibirán el tratamiento de RO5217790 en la habitación normal de un hospital. Tras la inyección del OMG en los pacientes, se evaluará sus posibles efectos adversos mediante exploraciones físicas, ECG, medición de las constantes vitales (frecuencia cardiaca y presión arterial), observación de las reacciones en el punto de inyección, citología y colposcopia.

Dado que la probabilidad de que el producto RO5217790 se propague fuera del punto de inyección es muy baja, no se prevé que el OMG interactúe con otros individuos que no sean los pacientes seleccionados para el estudio.

Si se produjese una exposición accidental al OMG entre el personal sanitario, podrían darse los mismos efectos directos e indirectos que en los pacientes que participarán en los ensayos:

- Efectos directos: a) reacciones locales en el punto de inyección (enrojecimiento leve, prurito e hinchazón); b) transducción del vector de ADN a las células que rodean al punto de inyección; c) fiebre, cefalea, fatiga y náuseas; y d) hipersensibilidad en individuos que puedan tener alergia al huevo (estos pacientes se excluirán del ensayo).
- Efectos indirectos: a) expresión transitoria de proteínas virales del MVA y de las proteínas terapéuticas; y b) distribución del vector de ADN en tejidos no previstos, y contagio de líquidos corporales (cabe destacar que en los estudios de distribución del vector a otros órganos se ha demostrado que el MVA no se disemina de forma significativa más allá del punto de inyección).



## 5) Control y tratamiento de residuos.

Los materiales que entren en contacto con el OMG se conservarán en envases adecuados para residuos biopeligrosos, para luego ser recogidos por una empresa que se encargará de su gestión. **La Comisión Nacional de Bioseguridad solicita que se remita el manual que se proporcionará a cada centro participante en el que se describen los procesos de recogida y gestión de los residuos generados durante el ensayo clínico.**

El tipo de residuos que se generarán durante el ensayo serán, entre otros, agujas, jeringuillas, tubos para dilución, viales abiertos y guantes.

**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 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 15 de septiembre de 2009