



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE DOS VIRUS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/12/14)

Título del ensayo:

“Ensayo clínico con un producto vacunal recombinante, basado en vectores víricos vivos atenuados (PROSTVAC-V/F ± FEC-GM) dirigido a hombres con cáncer de próstata asintomático o mínimamente sintomático metastático resistente a la castración, de la empresa BN ImmunoTherapeutics”.

Características del OGM:

PROSTVAC-V/F es un producto vacunal en investigación basada en vectores víricos vivos atenuados formado por dos componentes vectoriales víricos, que tiene que utilizarse juntos en una pauta de primovacunación-recuerdo:

(1) **PROSTVAC-V:** Virus vaccinia recombinante que contiene un gen modificado que codifica el antígeno prostático específico (PSA) humano y genes que codifican tres moléculas coestimuladoras inmunológicas humanas: B7.1, la molécula de adherencia intercelular 1 (ICAM-1) y el antígeno asociado a la función leucocitaria 3 (LFA-3) (o tríada de moléculas coestimuladoras [*TRIad of COstimulatory Molecules* o TRICOM™]), y

(2) **PROSTVAC-F:** Virus de la viruela aviar recombinante que coexpresa los mismos cuatro genes que PROSTVAC-V.

En lo que respecta a la clasificación del riesgo, el virus vaccinia (virus vacuna) humano se clasifica como producto biológico del grupo 2 según la clasificación de la Directiva 2000/54/CE, sobre la protección de los trabajadores frente a la exposición de agentes biológicos.

El virus de la viruela aviar se clasifica como un organismo de tipo 1 para las prácticas de bioseguridad en las que intervengan materiales biológicos y dispositivos de contención (definidas por el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) de Estados Unidos (criterios del nivel de bioseguridad del laboratorio).

Características del ensayo:

El objetivo principal de este estudio es determinar si la supervivencia de los pacientes aleatorizados para recibir PROSTVAC-V/F (con o sin GM-CSF) es superior a la de los pacientes aleatorizados del grupo de control con placebo. Este estudio propuesto en fase 3 será la base principal de valoración de la eficacia, para presentar la solicitud de comercialización de PROSTVAC-V/F en EE UU y en la UE. PROSTVAC-V/F es un producto vacunal en investigación basada en vectores víricos vivos atenuados formado por dos componentes vectoriales víricos.



Se pretende llevar a cabo el ensayo clínico en varios hospitales españoles (participarán un total de nueve centros). Está previsto que el reclutamiento de este estudio comience en la UE en la primera mitad de 2012. El período de tratamiento activo de este estudio será de alrededor de 5 meses. La fecha de la liberación final será cuando alrededor de 50 pacientes hayan completado el período de tratamiento activo en los centros designados de España.

Se ha presentado el Protocolo Clínico con todos los procedimientos y pautas de aislamiento de los pacientes, acceso restringido, correcta manipulación del producto por el personal involucrado en la administración del mismo, y gestión y eliminación de residuos, para que sea aplicado de manera armonizada en todos los hospitales donde se va a realizar el ensayo.

Cada uno de los pacientes reclutados recibirá aproximadamente una inmunización con 2×10^8 unidades infecciosas de PROSTVAC-V en la semana 1, seguida de seis inmunizaciones con 1×10^9 unidades infecciosas de PROSTVAC-F administradas en las semanas 3, 5, 9, 13, 17 y 21.

El investigador principal en cada Centro será responsable de asegurar que el producto OMG se administre según las condiciones de buenas prácticas clínicas y las condiciones específicas para este ensayo, y que todo el personal del estudio esté plenamente capacitado en estos procedimientos.

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.

Identificación de riesgos potenciales:

1) Estabilidad genética:

PROSTVAC-V y PROSTVAC-F son comparables con sus virus progenitores no recombinantes correspondientes en cuanto a características de crecimiento y estabilidad en el entorno. Aunque los poxvirus son relativamente estables a temperaturas inferiores a la de congelación, pierden viabilidad a temperaturas más altas, como la temperatura ambiente.

Los transgenes humanos añadidos no han alterado esencialmente las propiedades intrínsecas de los virus. Por lo tanto, PROSTVAC-V y PROSTVAC-F no han adquirido ninguna propiedad fenotípica conocida que aumente su riesgo para el medio ambiente respecto al asociado con el uso de los virus progenitores no recombinantes correspondientes.

2) Transferencia genética:

La replicación de los poxvirus se produce íntegramente en el citoplasma; por lo tanto, el ADN de PROSTVAC V/F es extracromosómico y no está integrado. Como resultado, no está sujeta a



fenómenos que puedan originar reordenación o recombinación en los sujetos participantes en el estudio. Los poxvirus se eliminan del huésped en varios días en el caso de PROSTVAC-F y en semanas en el de PROSTVAC-V.

3) **Patogenicidad:**

PROSTVAC-V

El virus vaccinia (virus vacuna) se ha utilizado durante más de 200 años como vacuna contra la viruela y tiene un perfil de seguridad demostrado. Las reacciones normales a la vacuna antivariólica son leves y autolimitadas, e incluyen fiebre, mialgia, cefalea, fatiga, escalofríos, náuseas, dolor y eritema en el punto de vacunación y linfadenopatía local. Las reacciones adversas leves que pueden aparecer después de la vacunación son sobreinfección bacteriana del lugar de la vacunación, eritema multiforme y vacuna generalizada. Son acontecimientos adversos muy raros, pero graves y potencialmente peligrosos para la vida, la vacuna progresiva (VP), el eccema vacunal (EV) y la encefalitis posvacunal (EPV).

La replicación *in vivo* del virus vacuna se limita a determinados huéspedes vertebrados de sangre caliente, incluidos el ser humano y especies animales como bóvidos, gatos, ratones, conejos y cerdos. Sin embargo, no parece que el virus aparezca naturalmente en los seres humanos, y no tiene reservorio animal conocido.

El virus vacuna causa una infección pasajera, con eliminación de componentes víricos durante varias semanas. Las células del huésped infectadas por el virus vacuna tienen una vida breve (días) y mueren a causa de una mezcla de apoptosis/necrosis. El virus vacuna se replica en el citoplasma de las células infectadas, y el ADN vírico no se integra en el ADN de la célula huésped. Así pues, la vacuna es incapaz de colonizar los organismos huéspedes que infecta.

El virus original utilizado para generar PROSTVAC-V está considerablemente más atenuado que la vacuna antivariólica autorizada comercialmente según lo determinado en un análisis de neurovirulencia en roedores que indica que la inserción de secuencias extrañas el virus no aumenta la virulencia del virus recombinante resultante.

En cuanto a la toxigenicidad y la alergenidad, no se observaron cambios de importancia biológica ni signos de efectos toxicológicos adversos en estudios de seguridad en roedores o en primates no humanos. Además, se ha administrado previamente PROSTVAC-V a más de 300 sujetos en ocho estudios clínicos de fases 1 y 2 sin que se notificaran efectos tóxicos ni alérgicos. Los efectos adversos más frecuentes relacionados con PROSTVAC-V observados hasta ahora han sido reacciones en el punto de inyección, todas ellas de intensidad \leq grado 2.

PROSTVAC-F

La infección por el virus de la viruela aviar productiva se limita *in vivo* a determinadas especies de aves, incluidos pollos, pavos y palomas, e *in vitro* a células derivadas de especies aviarias. Aunque se produce expresión génica mediada por la viruela aviar en células no aviarias infectadas, la



infección de las especies de mamíferos no causa enfermedad. Además, como el virus de la viruela aviar no es capaz de replicarse en las especies de mamíferos, es incapaz de colonizar estas especies.

El virus original utilizado para generar PROSTVAC-F, es una vacuna para aves de corral autorizada en EEUU por el USDA. No se han notificado efectos adversos sobre el entorno, ni sobre otras especies de aves ni manipuladores de animales con el uso de dicha vacuna.

En el ensayo de neurovirulencia en roedores, PROSTVAC-F está significativamente más atenuado que la vacuna antivariólica comercializada. En cuanto a la toxigenicidad y la alergenicidad, no se observaron cambios de importancia biológica ni signos de efectos toxicológicos adversos en estudios de seguridad en roedores o en primates no humanos. Además, se ha administrado previamente PROSTVAC-V a más de 300 sujetos en ocho estudios clínicos de fases 1 y 2 sin que se notificaran efectos tóxicos o alergénicos.

Los pacientes incluidos en el estudio clínico serán sometidos a un seguimiento clínico y analítico para la evaluación de cualquier reacción adversa o inesperada.

4) Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación:

PROSTVAC-V y PROSTVAC-F son virus vivos y no forman estructuras de supervivencia. La capacidad de supervivencia depende de la capacidad para replicarse en el interior de una célula huésped.

Los poxvirus tienen capacidad para sobrevivir durante períodos de tiempo considerables en material seco como las costras de vacunación desprendidas. Son también relativamente estables cuando se conservan congelados o liofilizados en condiciones cuidadosamente controladas. No obstante, la estabilidad disminuye notablemente a medida que aumenta la temperatura. En condiciones ambientales normales, cabe esperar que PROSTVAC-V y PROSTVAC-F pierdan viabilidad en días o semanas.

Además, los poxvirus se inactivan fácilmente con varios detergentes, por lo que los vertidos accidentales pueden contenerse y no es probable que originen la diseminación de PROSTVAC-V o PROSTVAC-F en el entorno. No es probable que el entorno general favorezca la propagación de estos virus, que precisan células eucariotas concretas para su replicación, y los virus desaparecen a temperaturas ambiente.

Por tanto, se considera poco probable que estos virus tengan mayor capacidad de supervivencia, establecimiento o diseminación.

5) Efectos debidos a posibles vías de exposición ambiental:

PROSTVAC-V y PROSTVAC-F son virus vivos y necesitan una célula huésped para replicarse. Sólo pueden mantenerse viables tras la infección y la proliferación en un organismo huésped adecuado. Aparte de los posibles organismos huésped, se considera que no existen nichos ambientales ni hábitats que puedan verse afectados, directa o indirectamente, por la exposición a PROSTVAC.



PROSTVAC-V/F se administrará en un entorno clínico debidamente controlado mediante inyección subcutánea, en un punto limpiado con alcohol en la parte superior del brazo o de la parte superior externa del muslo, en hombres de 18-85 años de edad con CPRC metastásico asintomático o mínimamente sintomático.

El lugar de vacunación con PROSTVAC-V o placebo se cubrirá con un apósito estéril no adherente como un apósito Telfa hasta que la cicatriz se desprenda de forma natural. En el caso de PROSTVAC-F o placebo, el punto de inyección se cubrirá con una tirita hasta que se forme una cicatriz (en su caso) o para comodidad del paciente.

Se ha evaluado la diseminación de poxvirus (incluyendo PROSTVAC-V/F) en pacientes (*Arlen 2007; Hepburn 2004*). Estos estudios han mostrado que la diseminación viral del virus vaccinia se produce de forma transitoria en el lugar de vacunación. La vacunación subcutánea junto con la aplicación del apósito favorece la contención del virus en el lugar de vacunación. No se produce diseminación vírica en otros lugares, como la orina, la garganta y la sangre, durante el curso normal de la vacuna antivariólica. Se detectó el virus vaccinia recombinante en el lugar de vacunación hasta 14 días después del tratamiento. No se detectó en orina ni en saliva después de la vacunación con dosis hasta la prevista para el uso clínico de PROSTVAC-V, inclusive (*Arlen 2007*).

De modo análogo, la diseminación de avipoxvirus después de la vacunación de especies no aviares parece producirse únicamente en el lugar de vacunación y está limitada además por la falta de replicación vírica.

La Comisión Nacional de Bioseguridad sugiere que se haga una encuesta a los contactos próximos, familiares, personal hospitalario que estén o puedan estar próximos al paciente para conocer los efectos debidos a una posible infección accidental.

Además, la CNB recomienda así mismo que se continúen realizando estudios de biodistribución en orina tras la aplicación de PROSTVAC-V/F, tomando muestras y analizando la orina de los pacientes hasta un mes después de la aplicación de la vacuna para el estudio de la posible detección de ambos vectores víricos vivos. Se remitirán los resultados de estos estudios.

6) Control y tratamiento de residuos:

El notificador indicaba que los residuos generados durante el curso del estudio (viales, jeringas, agujas, apósitos, etc. utilizados) se destruirán en el centro siguiendo los procedimientos habituales del centro para la eliminación de los residuos biomédicos infecciosos. **Sin embargo, tal como ha propuesto la CNB, todos estos materiales deberán ser gestionados conforme a las normas que ha establecido el operador de forma armonizada para todos los centros que participan en los ensayos clínicos (conforme al protocolo propuesto “Proceso de Bioseguridad de PROSTVAC-V/F”).**

Todo material que haya estado potencialmente en contacto con PROSTVAC-V/F o el placebo se tratará como un residuo biopeligroso. Se dispondrá de un recipiente de residuos biopeligrosos para



la eliminación inmediata después de su uso del material contaminado y de un recipiente para objetos punzantes para todos los materiales de este tipo en la misma sala en la que se hayan utilizado.

Al final de la fase de tratamiento del estudio, se hará un resumen general de todo el fármaco del estudio recibido, no utilizado, parcialmente utilizado, desechado y devuelto.

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