



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UNA VACUNA MODIFICADA GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/12/40)

Título del ensayo:

“Ensayo de fase 2, de un solo brazo, abierto, de JX-594 (virus Vaccinia con TK inactivada y que expresa GM-CSF) administrado por medio de infusiones intravenosas (IV) semanales en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (HCC) sin tratamiento previo con Sorafenib.

Características del ensayo:

El proyecto propuesto, ensayo clínico JX594-IV-HEP021, es un ensayo multicéntrico de fase 2a, y de dos niveles, en grupo único, abierto, en pacientes sin administración previa de sorafenib con HCC avanzado. Se administrarán a los pacientes 5 infusiones IV semanales de JX-594. Los objetivos de este estudio son determinar la eficacia (a través del índice de respuesta radiográfica, tiempo hasta la progresión (THP) y supervivencia global (SG)) y la seguridad de este régimen de tratamiento con JX-594.

El ensayo se va a llevar a cabo en la Clínica Universitaria de Navarra (Pamplona). Además se realizará en otros países de la UE (Francia y Reino Unido).

El producto JX-594 se administrará mediante inyección intravenosa e inyección intratumoral a los pacientes. En este estudio 13 pacientes serán inscritos en la primera etapa, y 8 otros pacientes podrían ser inscritos en la segunda etapa de acuerdo con los resultados de un análisis intermedio, para un total de estudio de 21 pacientes.

Todas las zonas en la que se manipule y se administre el JX-594 a los pacientes, y en las que los pacientes sean hospitalizados después de recibir JX-594, serán zonas de acceso restringido. El OMG se suministrará en viales cerrados, y estará debidamente etiquetado. Además, se preparará en una cabina de seguridad biológica de tipo II, bajo la dirección de un farmacéutico acreditado. Los pacientes permanecerán en una habitación individual durante 8 y 20 horas después de cada administración intratumoral o intravenosa, asignándose un baño privado a cada paciente. Después del alta del paciente se limpiarán todas las superficies de la habitación y del baño con un desinfectante de grado hospitalario. Los elementos como platos, utensilios, ropa y otros tejidos se descontaminarán con agua caliente y detergente. Todo el material de desecho se desinfectará en autoclave, incinerado o tratado con una solución de hipoclorito sódico. Los pacientes recibirán instrucciones cuando se vayan a su domicilio, para evitar una posible diseminación del OMG.

Todo el personal involucrado en la manipulación del JX-594, o de cualquier material potencialmente contaminado, deberá utilizar equipo protector (guantes impermeables, traje, mascarilla quirúrgica o funcional y gafas de seguridad con pantallas laterales).



La dosis que se administrará será de 3×10^8 ufp ó 1×10^9 ufp por infusión intravenosa, y 1×10^9 ufp por inyección intratumoral. Cada paciente recibirá 8 inyecciones durante un período de 18 semanas.

Está previsto que el ensayo comience en 2012 y dure hasta 2014.

Características del OGM:

El OGM final es denominado JX-594. El organismo receptor es el virus variolovacunal (VV), cepa Wyeth. La ecología de este virus es desconocida, pero se piensa que no está presente de modo natural en el medio ambiente. Está clasificado como un agente biológico del grupo 2.

La modificación genética incluye:

- Gen hGM-CSF, del ser humano, que estimula la respuesta inmunitaria anticancerosa, al sintetizar un factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos humanos.
- Gen lacZ, de *E.coli*, sintetiza la β -galactosidasa para proporcionar un marcador de replicación viral en el estudio histopatológico de las biopsias tisulares de los pacientes tratados.
- Inactivación del gen TK, lo que disminuye la virulencia del VV al restringir la replicación vírica de las células en proliferación. Además, se potencia el tropismo del virus hacia las células cancerosas frente a las células normales.

Identificación de riesgos potenciales:

1) Estabilidad genética:

El notificador informa que la expresión de la β -galactosidasa se puede utilizar para evaluar la estabilidad genética y la pureza del producto y para el estudio histopatológico de las biopsias. En dos lotes clínicos de JX-594 se han evaluado más de 500 placas para comprobar la expresión de la β -galactosidasa, y los resultados demuestran que la estabilidad genética es comparable entre ambos lotes.

2) Patogenicidad:

El VV posee una historia larga de uso en el ser humano, ya que fue utilizado como vacuna para la erradicación de viruela, de modo que se dispone de mucha información de su comportamiento en el ser humano, incluida la identificación de las poblaciones que corren el riesgo de desarrollar acontecimientos adversos graves (mujeres embarazadas o en período de lactancia, pacientes menores de 12 meses de edad, personas con afecciones cutáneas exfoliativas que requieran tratamiento sistémico, y personas con inmunodeficiencia significativa debida a una enfermedad subyacente o a medicamentos).



Las características propagativas y replicativas del VV han sido atenuadas en el producto JX-594 mediante la modificación genética anteriormente descrita, por lo que se considera que se ha reducido su patogenicidad.

En los estudios no clínicos (en ratones y conejos) y clínicos (en más de 90 pacientes con cáncer en estadio avanzado) llevados a cabo con el JX-594 hasta el momento, se ha demostrado un perfil de seguridad aceptable.

3) Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación:

La probabilidad de que el OMG JX-594 se vuelva persistente e invasor en hábitat naturales es muy baja por los motivos siguientes:

- Debido a la inactivación del gen TK, el JX-594 se replica preferentemente en células que se dividen activamente. En consecuencia, se espera que el virus JX-594 se propague principalmente en células cancerosas. JX-594 podría devolver su genoma a la estructura de su virus progenitor eliminando el casete de expresión insertado en el gen TK. Los estudios actuales de estabilidad genética de JX-594 no han detectado virus revertidos espontáneamente de JX-594.
- El JX-594 se mantiene exclusivamente en el citoplasma de las células infectadas, lo que elimina el riesgo de integración del ADN viral en el genoma del huésped.
- Durante el ensayo se adoptarán las medidas pertinentes en este estudio clínico para minimizar la diseminación y transmisión involuntaria.
- No se han planteado dudas sobre la contaminación ambiental durante la campaña de vacunación antivariólica, durante la cual cientos de millones de personas recibieron el virus natural no atenuado (es decir, el virus origen de JX-594).

En ninguno de los estudios no clínicos (en ratones y conejos) y clínicos (en más de 90 pacientes con cáncer en estadio avanzado) realizados con el OMG hasta la fecha, se ha descrito transmisión secundaria y diseminación hacia el entorno.

Las características de replicación y propagación del virus original se han atenuado en JX-594 mediante la alteración del gen de la timidina quinasa, lo que hace que el microorganismo modificado sea muy dependiente de células en división rápida, como las células cancerosas. Por lo tanto, JX-594 debería tener menor capacidad de competición y de invasión que el virus original.

En el hombre el JX-594 podría diseminarse desde los líquidos biológicos, el lugar de inyección y las pústulas de vacuna. La presencia de JX-594 se ha vigilado en sangre, orina y frotis faríngeos en seres humanos. El virus recombinante se detectó en los frotis faríngeos después de la administración intravenosa y en sangre después de la administración intravenosa o intratumoral hasta 2 y 3 semanas, respectivamente. Asimismo, se identificó el JX-594 en los exudados de las pústulas que los pacientes que las desarrollaron después de la administración intravenosa de JX-594. La presencia de JX-594 en heces no se ha vigilado hasta ahora, pero está previsto hacerlo en un estudio clínico propuesto anteriormente (B/ES/12/11). El lugar de la inyección (la piel a través de la cual se administrará el JX-594), así como las úlceras cutáneas y pústulas o erupciones acneiformes, se cubrirá con un vendaje completo durante 7 días después del tratamiento o hasta la



resolución de cualquier ulceración, lesión de viruela o erupción cutáneas relacionadas con el JX-594, si este periodo es más largo. Los vertidos de líquidos potencialmente contaminados se manipularán de acuerdo a los procedimientos normalizados del centro para manipulación de vertidos de material potencialmente infeccioso.

Se analizará la siembra del JX-594 en frotis faríngeos y orina en pacientes que decidan voluntariamente realizarse el análisis. Se evaluará la siembra de JX-594 en distintos puntos temporales en el estudio clínico propuesto mediante formación de placas y PCR cuantitativa.

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

La seguridad del ensayo se evaluará mediante el seguimiento de los posibles efectos directos e indirectos del OMG en los pacientes. Se llevarán a cabo evaluaciones clínicas de todos los pacientes durante el estudio (exploraciones físicas, notificación de acontecimientos adversos y valoraciones del laboratorio).

No es de esperar que el JX-594 interactúe con organismos no diana, debido a las condiciones de liberación propuestas.

El OMG quedará confinado al centro hospitalario, concretamente al quirófano, la farmacia del hospital, el laboratorio de análisis clínico y la zona de autoclave e incineración. En el caso improbable de la administración involuntaria a organismos no diana, la diseminación posterior es improbable ya que sólo se han dado casos raros de transmisión secundaria durante la campaña de vacunación de la viruela con el virus variolovacunal natural (siendo la patogenicidad del virus JX-594 menor).

5) Control y tratamiento de residuos.

Todo el material específico del estudio clínico será desechado después de su uso, y será autoclavado, incinerado o tratado con una solución de hipoclorito sódico por el personal que tenga la formación adecuada para desechar residuos biológicos.

El material no específico del estudio clínico será esterilizado o limpiado con un desinfectante activo (como puede ser una solución de lejía al 10% o cualquier otro desinfectante activo) seguido por la aplicación de alcohol isopropílico al 70% antes de utilizarlo para otros fines.

Después del alta del paciente a su domicilio, la habitación (superficies y suelo) y el baño del hospital se limpiarán de la forma habitual con una solución basada en un desinfectante de grado hospitalario.

Los vertidos de líquidos potencialmente contaminados con el OMG se manipularán de acuerdo a los procedimientos normalizados del centro para manipulación de vertidos de material potencialmente infeccioso.



Cuando se vayan a su domicilio, los pacientes tendrán instrucciones para limpiar todas las superficies que entren en contacto con sus líquidos corporales utilizando lejía. La ropa, toallas y ropa de cama se lavarán utilizando el programa de agua caliente con detergente y se secarán con aire caliente. Se recomendará a los pacientes que se laven las manos con frecuencia, que eviten el contacto directo con la saliva, compartir fomites y el contacto con sujetos inmunodeprimidos en los 14 días siguientes al tratamiento con JX-594 como precaución. Se recomendará el uso de mascarillas faciales o quirúrgicas en presencia de tos o estornudos durante este período de tiempo. Asimismo, se pedirá a los pacientes que se abstengan de mantener relaciones sexuales durante 15 días como mínimo después de cada inyección, y que utilicen métodos de barrera durante el periodo de tratamiento y durante al menos 6 semanas después del último tratamiento con JX-594.

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 28 de septiembre de 2012