



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE ADENOVIRUS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/16/07)

Título del ensayo

Estudio de fase I/II aleatorizado, observador ciego, controlado, multicéntrico, con escalado de dosis, para evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad de una vacuna experimental frente al Virus Respiratorio Sincitial (VRS) basada en las proteínas virales F, N y M2-1 del VRS codificadas por un adenovector derivado del chimpancé (ChAd155-RSV), administrada por vía intramuscular a niños de 12 a 17 meses de edad seropositivos frente al VRS.

Características del ensayo

GlaxoSmithKline Biologicals presenta una solicitud para realizar un ensayo clínico en fase I/II para evaluar la reactogenicidad y la inmunogenicidad de una vacuna experimental frente al virus respiratorio sincitial (VSR) basada en un adenovirus modificado genéticamente que codifica proteínas virales del VRS.

Este estudio clínico será llevado a cabo en el Hospital Universitario La Paz; Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Área de Vacunas del Centro de Investigación en Salud Pública de Valencia; Hospital Universitari i Politènic La Fe de Valencia y Hospital Universitario de Móstoles de Madrid

Administración

La administración del OMG se realizará por inyección intramuscular en una habitación del hospital.

Este ensayo clínico ha sido diseñado como multicéntrico e internacional, siendo tres países los participantes: USA, Italia y España, para tratar un total de 96 niños seropositivos para VRS con edades entre 12 y 17 meses en el momento de la primera vacunación. Este estudio está diseñado de una forma escalonada para permitir una escalada de dosis desde 5×10^9 pv a 5×10^{10} pv. Cada paciente recibirá dos dosis con un intervalo de 4 semanas entre vacunaciones.

Seguimiento

Los sujetos serán observados estrechamente (tanto seguimiento visual como mediciones de signos vitales en reposo) durante al menos 60 minutos tras la administración de las vacunas. Posteriormente el paciente será seguido por un total de 12 meses dentro del ensayo clínica con un total de 19 visitas al centro.

Características del OMG

El OMG (ChAd155-RSV) es un adenovirus de simio (ChAd155), delecionado en las regiones E1 y E4 y con el orf6 del adenovirus Ad5 humano insertada en E4, que expresa la proteína F0ΔTM y la proteína de fusión N-M2-1 de VRS.

Los genes de VRS están bajo el control transcripcional del promotor del citomegalovirus humano (HCMV) y la señal de poli-adenilación de la hormona de crecimiento bovino (BGHpA).

Identificación de riesgos potenciales

- 1) Estabilidad genética



Los adenovirus tienen un genoma de ADN de doble cadena, una cápside robusta y carecen de membrana lipídica y, por tanto, se espera que sean estables. En general, los virus de ADN tienen mayor estabilidad genética que los virus ARN.

La estabilidad genética es analizada en varias fases del proceso de fabricación mediante técnicas de PCR, secuenciación, digestión del ADN con enzimas de restricción y detección de la presencia de adenovirus replicativos:

2) Patogenicidad

El organismo parental es el virus ChAd155 que es especie específico y solamente infecta chimpancés. La mayoría de los adenovirus simios conocidos hasta la fecha se han detectado o se han aislado en individuos cautivos y se han propagado en cultivo celular. La infección de adenovirus en no primates es predominantemente subclínica excepto en algunos casos de neumonía en animales inmunosuprimidos. El inserto del OMG deriva de VRS que causa infecciones en el tracto respiratorio en personas de todas las edades. Sin embargo, el OMG no puede replicarse y no se espera que sea patógeno ya que se han eliminado todas las secuencias patógenas salvajes.

3) Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación

Los adenovirus pueden sobrevivir por largos periodos de tiempo en superficies; son resistentes a los desinfectantes lipídicos como la mayoría de los virus no envueltos. Son, sin embargo, susceptibles al calor, la lejía y al formaldehído.

En base a los resultados de los estudios de biodistribución en animales y en ensayos clínicos previos utilizando adenovirus, no se espera liberación del virus por los fluidos biológicos por lo que no se va a realizar detección del OMG en dichos fluidos durante el ensayo clínico.

Los estudios en animales muestran que hay una excreción limitada del virus y una propagación limitada a otros tejidos, ya que el vector viral se mantiene localizado en la zona de la inyección.

Tras la administración intramuscular de un adenovirus simio, delecionado de forma similar en las regiones E1/E4 pero expresando un gen del virus de la Hepatitis C, no se ha observado secreción del vector viral (en orina y frotis de garganta) en chimpancé y humano.

Se han establecido procedimientos para minimizar la diseminación o transmisión inadvertida de manera que, después de cada vacunación, la zona de la inyección se cubrirá con una gasa para poder absorber cualquier virus que pudiera escaparse a través del canal de la aguja. La gasa se retirará solamente después de 30 minutos y se tratará con una solución de un 1% de hipoclorito de sodio tras lo que se desechará en el contenedor de residuos biocontaminantes.

Gestión de residuos

Los residuos generados tras el tratamiento de los sujetos con el OMG serán mínimos y consisten en viales, hisopos de algodón y material usado para realizar la administración, máscaras, batas y guantes.

Todos los residuos serán depositados en envases que serán debidamente sellados y etiquetados con la información “contiene OMG”.

Los residuos generados durante el transcurso del estudio serán destruidos mediante autoclave, incineración o tratado con solución de hipoclorito de sodio por personal formado en la eliminación de los residuos biopeligrosos.



Todo el equipo quirúrgico no desechable será limpiado usando un desinfectante químico con actividad virucida probada y luego esterilizado en autoclave.

Al final de la fase de tratamiento del estudio, todas las vacunas del estudio serán destruidas *in situ* o en una instalación autorizada contratada.

En caso de dispersión accidental, se colocará un papel absorbente sobre el vertido para absorber el líquido que contiene OMG, y luego el papel y la superficie contaminada deberán ser descontaminadas con un desinfectante activo contra el OMG (por ejemplo, una solución de hipoclorito de sodio del 1%). La solución desinfectante debe dejarse en contacto con el área del derrame durante 30 minutos al menos.

Efecto sobre la salud humana, otros organismos no diana y el medio ambiente

La transferencia horizontal de genes es improbable debido a las características del OMG ChAd155-RSV, en la que no hay posibilidad de conferir una ventaja selectiva a las bacterias u otros microorganismos. El OMG no contiene genes de resistencia a los antibióticos, no contiene promotores procariotas.

La probabilidad de que ChAd155-RSV se convierta en persistente e invasivo en hábitats naturales es bajo porque no es un virus replicativo y únicamente puede transducir células animales. Además, no se integra en el ADN de la célula huésped. El riesgo de aparición de adenovirus replicativos por recombinación homóloga entre las secuencias de E1 de Ad5 humano y E1 de ChAd155 se considera muy bajo por la falta de homología. Aún así, para controlar este problema se realizan análisis para la detección de formas replicativas durante diferentes pasos del proceso de fabricación.

En consecuencia, no se espera ningún impacto en la salud humana, como resultado de las interacciones de ChAd155-RSV y las personas que están involucradas en la manipulación y administración y no se prevén efectos sobre otros organismos no diana.

En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Autoridad Competente y a la Comisión Nacional de Bioseguridad.

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. 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 6 de octubre de 2016