



## EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UNA VACUNA MODIFICADA GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/11/28)

### **Título del ensayo:**

“Estudio de fase IIb/III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de comparación del tratamiento de primera línea con o sin el producto de inmunoterapia TG4010 en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) en estadio IV”.

### **Características del ensayo:**

La empresa Quintiles (en representación del promotor Transgene S.A) presenta una solicitud para realizar un estudio de comparación del tratamiento de primera línea con o sin el producto de inmunoterapia TG4010 en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) en estadio IV.

La vacuna terapéutica modificada genéticamente TG4010 consiste en un vector recombinante poco replicativo del virus variolovacunal, que consta del genoma del virus variolovacunal Ankara modificado (VVAM) en el que se han insertado transgenes que codifican dos proteínas: la mucina 1 (MUC1) humana y la interleucina 2 (IL2) humana.

El ensayo se va a llevar a cabo en el Hospital Gregorio Marañón de Madrid, y en el Consorcio Sanitario Parc Taulí de Sabadell, Barcelona.

El OMG se suministrará en habitaciones hospitalarias convencionales, en viales cerrados, debidamente etiquetados. La zona donde se prepare el TG4010 para la inyección se descontaminará antes y después de la manipulación con una solución basada en un desinfectante convencional. El personal que realice las manipulaciones usará gafas, bata de laboratorio y guantes, y recibirá una ficha técnica con las instrucciones detalladas del OMG.

Los pacientes del grupo de tratamiento recibirán inyecciones subcutáneas de TG4010 en la dosis de  $10^8$  ufp todas las semanas durante 6 semanas y posteriormente cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad.

Se hará un seguimiento de los pacientes al menos 28 días después de la última administración del OMG.

Está previsto que el ensayo comience en diciembre de 2011 y dure hasta diciembre de 2015.

### **Características del OGM:**

El OMG, TG4010, es un VVAM recombinante que codifica la MUC1 y la IL2 humanas, y que se administrará a los pacientes mediante inyección subcutánea. Más concretamente, la modificación genética consiste en lo siguiente:



- Organismo receptor: Virus variovacunal ankara modificado (VVAM). El VVAM es una cepa vacunal muy atenuada del virus variovacunal, obtenida después de varios pases en fibroblastos de embrión de pollo primarios. Se replica en el compartimento citoplasmático de la célula y no puede propagarse en el ser humano. No se replica ni en células humanas ni en la mayoría de las demás células de mamífero analizadas.
- Organismo donante: Ser humano.
- Fragmento de inserción: Al VVAM se le han insertado transgenes que codifican dos proteínas: la mucina 1 (MUC1) y la interleucina 2 (IL2) humana. Además se utilizan como genes marcadores el gen marcador GPT, que codifica la xantina-guanina fosforribosil transferasa, y el gen AmpR, de resistencia a ampicilina (este gen no se integra finalmente en el OMG).

La estrategia de TG4010 consiste en inducir la expresión del antígeno MUC1 en un ambiente no tumoral, es decir, donde el sistema inmunitario sea completamente funcional, para inducir:

- Una inmunidad específica: presentación del antígeno tumoral MUC1 a los linfocitos T a través de las moléculas (clases I y II) del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) que pueden inducir respuestas inmunitarias celulares y humorales específicas.
- Una activación inespecífica del sistema inmunitario mediante la infección por el virus variolovacunal y la activación de la IL2.

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

#### **1) Estabilidad genética:**

El notificador informa que se diseñó un programa de estabilidad genética para evaluar la estabilidad genética de TG4010 en varios pasos del proceso de fabricación: antes de la cepa del virus madre 1 (PMVS1), cepa del virus madre (MVS), medicamento terminado y medicamento + 3 pases. Asimismo, se llevó a cabo un estudio en condiciones aceleradas mediante 6 subpases de la PMVS1 a escala de laboratorio. Los resultados del estudio de estabilidad genética realizado en el vector recombinante derivado del lote de MVS cumplen los criterios de aceptación y permiten el uso del vector en estudios clínicos.

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

No existen diferencias significativas entre el organismo modificado genéticamente y el organismo receptor en lo que se refiere a su patogenicidad.

Se demostró que el VVAM es seguro en el ser humano durante las campañas de vacunación antivariólica en Alemania en los años setenta.



Asimismo, desde 1999 este producto se ha liberado en 7 ensayos clínicos. Un total de 270 pacientes han sido tratados con una inyección como mínimo. Se ha comprobado que TG4010 ha sido en general seguro y bien tolerado durante estos ensayos; el principal acontecimiento adverso notificado ha consistido en reacciones en el lugar de inyección.

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

La probabilidad de que TG4010 se vuelva persistente e invasor en hábitat naturales es muy baja por los motivos siguientes:

- No se conoce ningún poxvirus humano que sea capaz de complementar al VVAM (virus parental de TG4010) para generar un virus competente para la replicación.
- No se ha documentado nunca una reversión espontánea del VVAM a un virus variolovacunal competente para la replicación.
- TG4010 no puede producir partículas de vectores de progenie en células humanas primarias; además, en los estudios en el ser humano, TG4010 permaneció localizado aparentemente en el lugar de inyección, ya que no pudo detectarse ADN del vector mediante PCR en la orina ni la sangre de los pacientes. De acuerdo con estas observaciones, se considera improbable que se produzca una diseminación importante de partículas infecciosas.

El potencial de transmisión genética a otras especies según la liberación propuesta del OMG es mínimo, por las siguientes razones. El OMG se liberará en una sala de exploración del hospital y es improbable que entre en contacto con otras especies animales. Además, al igual que el virus VVAM parental, TG4010 permanece localizado en el citoplasma celular hasta la lisis de la célula infectada. Es poco replicativo, no integrativo (localización citoplásmica) y no propagativo en células de mamífero (no es capaz de generar partículas infecciosas). No es posible el intercambio genético con otros poxvirus humanos, ya que estos virus no son endémicos en la especie humana. En animales sensibles a la infección por el virus (incluso no permisivos para la propagación), las oportunidades de recombinación genética con poxvirus animales serían escasas, ya que el nivel de replicación que experimenta el ADN vector in vivo es bajo y se limita a las células infectadas por el inóculo (no se generan partículas infecciosas).

Se han llevado a cabo estudios de diseminación viral anteriores con el TG4010 y con otros dos vectores basados en el VVAM desarrollados por Transgene, y no se observó diseminación del vector ni en sangre ni en orina. Por lo que el notificador considera que es improbable la contaminación con el OMG de profesionales sanitarios y el círculo familiar del paciente.

No se ha demostrado diseminación viral en los seres humanos a los que se ha inyectado el OMG hasta el momento y no se ha observado diseminación significativa del OMG fuera del lugar de inyección en estudios en animales, lo que confirma el carácter no diseminativo del OMG.

Está previsto analizar muestras mediante PCR cuantitativa del primer lugar de inyección del OMG, antes y en varios momentos después de la inyección.



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

Los pacientes recibirán el tratamiento de TG4010 en una sala convencional del hospital.

La seguridad del ensayo se evaluará mediante exploraciones físicas, que incluirán medición de las constantes vitales, notificación de acontecimientos adversos y análisis de laboratorio.

No se espera que TG4010 interaccione con organismos no diana, debido a que su gama de huéspedes es muy limitada y al tipo de liberación propuesta. En el caso improbable de administración involuntaria a organismos no diana, habría escasas probabilidades de una propagación posterior, ya que varios estudios han demostrado que el VVAM no es virulento en animales de experimentación inmunocompetentes e inmunodeficientes ni en cultivos de células humanas primarias.

Dado que el OMG permanece localizado en el lugar de inyección, no es de esperar que interactúe con otros individuos que no sean los pacientes seleccionados para el estudio.

#### **5) Control y tratamiento de residuos.**

Todos los materiales que entren en contacto con el TG4010 (es decir, material usado en la preparación/administración, viales/jeringas empezados, jeringas no inyectadas, gasas, apósitos, guantes y viales no utilizados) se descontaminarán o se destruirán siguiendo el procedimiento habitual del hospital para residuos infecciosos.

La bata de laboratorio, las gafas de protección, la bata del paciente, la ropa de cama, etcétera, se tratarán de conformidad con el procedimiento habitual del hospital para materiales infecciosos.

**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 22 de julio de 2011