



## EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UNA VACUNA MODIFICADA GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/10/42)

### **Título del ensayo:**

“Estudio de fase II, aleatorizado, multicéntrico y abierto de TG4040 (MVA-VHC) en combinación con interferón Alfa-2A pegilado y ribavirina frente a interferón Alfa-2A pegilado y ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 no tratada previamente”.

### **Características del ensayo:**

La empresa Parexel Internacional S.L (en representación del promotor Transgene S.A) presenta una solicitud para realizar un estudio cuyo principal objetivo es determinar si la vacuna terapéutica modificada genéticamente TG4040 (MVA-HVC) mejora la eficacia de la terapia actual de referencia en la Hepatitis C crónica, consistente en interferón alfa-2 pegilado asociado a ribavirina.

La vacuna terapéutica modificada genéticamente TG4040 consiste en una suspensión viral recombinante MVATG16643, que es un virus de la viruela vacunoide recombinante que contiene las secuencias de nucleótidos que codifican las proteínas no estructurales NS3, NS4 y NS5B del virus de la hepatitis C (VHC).

El ensayo se va a llevar a cabo en el Hospital Universitario de Valencia, en el Hospital de Nuestra Señora de Valme en Sevilla, en la Fundación Estudio Hepatitis Virales de Madrid, en el Hospital del Mar de Barcelona, y en el Hospital Universitario de la Princesa de Madrid. En cada uno de estos Centros existe un responsable clínico del ensayo que se encargará de atender cualquier incidencia que se produzca.

El OMG se administrará en inyecciones subcutáneas en los muslos y en los brazos. Los pacientes recibirán una dosis máxima de  $10^7$  pfu por inyección. Cada paciente recibirá un máximo de 17 inyecciones durante un período de 49 semanas.

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

**La Comisión Nacional de Bioseguridad considera necesario que se proporcione a los pacientes y a sus familiares una nota informativa sobre la naturaleza del tratamiento, incluyendo los riesgos poco probables asociados al mismo, y a quién deben dirigirse si se observan cualquier efecto adverso relacionado con el tratamiento. Se deberá hacer llegar a la CNB una copia de dicha nota informativa.**

Está previsto que el ensayo comience en mayo de 2010 y dure hasta marzo de 2013.



## **Características del OGM:**

El OGM final se denomina TG4040, y consiste en la recombinación de partículas de virus de Ankara modificado (MVATG16643) en suspensión en solución. MVATG16643 es un vector recombinante, no integrativo, no replicativo, que proviene de la modificación del genoma de la vacuna del virus Ankara, que contiene secuencias de nucleótidos codificadas del virus de la hepatitis C (VHC), que codifican las proteínas no estructurales NS3, NS4 y NS5B. Más concretamente:

- **Organismo receptor:** Virus de la viruela vacunoide de Ankara modificado (MVA). Esta cepa está altamente atenuada, y se ha utilizado como vacuna frente a la viruela. El MVA está muy restringido a las células de su hospedador donde se replica eficientemente (células CEF y BHK) pero no en humanos ni en otras células de mamíferos.
- **Organismo donante:** Virus de la hepatitis C humana (HCV).
- **Fragmento de inserción:** La inserción contiene genes del HCV que codifican tres proteínas: NS3, NS4 y NS5B. Se espera que la expresión de estos genes permita el desarrollo de una respuesta inmune dirigida hacia células diana. Esta respuesta debería posibilitar la eliminación de las células infectadas con el VHC. La inserción también contiene promotores del virus vaccinia para la expresión de los transgenes.

## **Identificación de riesgos potenciales:**

### **1) Estabilidad genética:**

El notificador ha llevado a cabo estudios de estabilidad genética con el MVATG16643, en los que se han comprobado que las secuencias de interés son estables en los lotes clínicos, y hasta tres pases después. El examen de la expresión, la caracterización y las secuencias de nucleótidos de los insertos genéticos, así como los ensayos de inmunoplasmas se realizaron en varios pasos del proceso productivo.

### **2) Patogenicidad:**

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

El MVA se caracteriza por su reducida patogenicidad, y se ha utilizado como vacuna contra la viruela durante muchos años, pudiéndose producir reacciones locales como eritema, fiebre y malestar, entre otros.



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

El ciclo de vida del MVA tiene lugar exclusivamente dentro del citoplasma y no penetra en el núcleo, por lo que la probabilidad de transmisión vertical y de integración del MVA en el cromosoma del huésped es sumamente remota. No se ha publicado ninguna referencia sobre la integración del virus vacunal o del MVA en el genoma de las células del huésped, ni acontecimientos asociados, como mutagénesis y carcinogénesis por inserción.

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 (organismo parental del TG4040) para generar un virus competente para la replicación; b) hasta el momento no se ha documentado una reversión espontánea del MVA a un virus de la viruela vacunoide con replicación competente; c) aunque los virus MVA y los vectores basados en el mismo se replican y con el tiempo destruyen los fibroblastos embrionarios de pollo y los embriones de pollo inoculados, el virus MVA ha demostrado no ser patógeno en aves adultas ni en otras especies animales; d) el TG4040 es incapaz de producir partículas del vector descendientes en células humanas primarias, de forma que no se produce excreción de partículas infecciosas; y e) en estudios llevados a cabo humanos se comprobó que el TG4040 y otros vectores basados en MVA permanecieron localizados en el lugar de inyección y no se observó diseminación del OMG en la orina o la sangre de los pacientes.

**En cualquier caso, la Comisión Nacional de Bioseguridad solicita que el notificador aproveche los ensayos para llevar a cabo más estudios sobre la biodistribución del vector MVATG16643. Los resultados de dichos estudios deberán ser remitidos a dicha Comisión tan pronto como estén disponibles.**

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

Los pacientes recibirán el tratamiento de TG4040 en una sala convencional del hospital.

La seguridad del ensayo se evaluará mediante exploraciones físicas, notificaciones de acontecimientos adversos y análisis de laboratorio de todos los pacientes a lo largo del estudio.

No es de esperar que el TG4040 interactúe con los organismos no-diana, debido a la restricción de su rango de huéspedes y debido a las condiciones de liberación propuestas por el notificador. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que varios estudios han demostrado que el MVA no es virulento en animales de laboratorio inmunocompetentes e inmunodeficientes ni en cultivos primarios de células humanas.

Dado que la probabilidad de que el OMG 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.

La probabilidad de transferencia genética a otras especies es extremadamente baja si se siguen las condiciones del ensayo. Además, las recombinaciones con otros organismos son improbables, ya que requeriría la presencia de otros poxvirus que no están de manera natural en el medio ambiente.



## 5) Control y tratamiento de residuos.

El tipo de residuos que se generarán durante el ensayo serán, entre otros, ampollas/viales, tubos de dilución, jeringas, agujas, apósitos y guantes.

Los materiales que entren en contacto con el OMG se tratarán según los procedimientos establecidos en cada uno de los hospitales que participarán en el ensayo.

A todo el personal involucrado en la manipulación del OMG se le proporcionará un documento técnico en el que se detallará el procedimiento de inyección, las condiciones de eliminación de residuos y el procedimiento a seguir en caso de vertido accidental

**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 26 de marzo de 2010