



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UNA VACUNA MODIFICADA GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/12/09)

Título del ensayo:

“Seguridad e inmunogenicidad de los candidatos a vacuna para el VIH ChAdV63.HIVconsv y MVA.HIVconsv en individuos con infección reciente por el VIH y con supresión virológica tras inicio temprano de tratamiento antiretroviral”.

Características del ensayo:

El Instituto de Investigación del SIDA IrsiCaixa presenta una solicitud para realizar un estudio para evaluar la seguridad del organismo modificado genéticamente ChAdV63.HIVcons, que se ha desarrollado como un candidato a vacuna terapéutica para el VIH-1.

El OMG será administrado en combinación con el organismo modificado genéticamente MVA.HIVconsv (notificación B/ES/12/10) por vía intramuscular, en salas hospitalarias, según dos esquemas diferentes de vacunación: 0-8 semanas o 0-24 semanas, a pacientes recientemente infectados por el VIH-1 con supresión virológica temprana a los 6 meses del inicio de un esquema de tratamiento antiretroviral con Tenofovir/Emtricitabina y Raltegravir. Si la seguridad es aceptable y los estudios exploratorios de inmunogenicidad son prometedores se desarrollará un ensayo en fase II.

El ensayo se va a llevar a cabo en dos centros hospitalarios: el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Badalona), y en el Hospital Clinic, Villarroel (Barcelona).

El personal del hospital que administre el producto OMG lo hará de acuerdo con un protocolo clínico, respetando las Normas de Buena Práctica Clínica y hará uso de guantes, mascarillas y batas desechables. El lugar de inoculación de la vacuna se cubrirá apropiadamente, y los lugares de administración del producto se limpiarán convenientemente después de la administración.

Está previsto que en el estudio se incluyan 20 pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión. Los 10 primeros pacientes se incluirán en el esquema de vacunación de 0-24 semanas, y los siguientes 10 pacientes se incluirán en el esquema de vacunación 0-8 semanas. En total se calcula que se administrarán un máximo de 20 viales con una dosis de 5×10^{10} vp (partículas virales) por vial.

Se realizará un seguimiento de los posibles efectos secundarios del tratamiento en ensayo mediante exploración física, analíticas de sangre y orina y comunicación de eventos adversos. La evaluación de la seguridad se realizará a lo largo de la participación de los pacientes en el ensayo clínico y hasta 48 semanas después de la última inyección en el estudio.

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.

Está previsto que el ensayo comience en junio de 2012 y dure hasta junio de 2013.

Características del OGM:

El OMG final es denominado ChAdV63.HIVcons. La modificación genética incluye:

- Organismo receptor: Adenovirus del chimpancé 63, ChAdV63.
- Organismo donante: Virus de la inmunodeficiencia humana o VIH-1.
- Modificación: Se sustituye el gen del E4 nativo por el ORF 6 del adenovirus humano tipo5, y se inserta el transgén que codifica para el inmunógeno HIVconsv.

Con estas modificaciones se pretende que en aquellas células que se infecten por ChAdV63.HIVconsv puedan expresar el inmunógeno HIVconsv para la activación de la respuesta inmunitaria frente al virus VIH-1, pero no exista replicación viral.

El adenovirus ChAdV63 es un virus del chimpancé deficiente para la replicación, mantenido en el laboratorio, no se encuentra en ecosistemas naturales, y se puede cultivar en células humanas HEK-293. Se trata de un adenovirus con delección en las regiones E1 y E3, y sustitución de la región nativa E4 por el ORF6 del adenovirus humano tipo 5 (AdH5).

Identificación de riesgos potenciales:

1) Estabilidad genética:

El notificador ha llevado a cabo test de identificación y validación del producto para confirmar la integridad global del genoma del ChAdV63.HIVcons, y por lo tanto su estabilidad genética.

2) Patogenicidad:

Los adenovirus recombinantes defectivos han sido utilizados ampliamente en ensayos clínicos, tanto en administración directa como en estrategias de terapia celular (contenidos en el interior de células). Los adenovirus están clasificados normalmente como categoría 2 bajo la directiva 93/88/EEC, sin embargo los adenovirus no replicativos que carecen del E1 se clasifican dentro del nivel de bioseguridad de clase 1.

La proteína quimérica HIVconsv está constituida por 14 fragmentos del genoma del VIH-1 no implicados en la patogenicidad del virus; además no contiene proteínas nativas enteras por lo que no es funcionalmente activa, no es peligrosa y no tiene efectos dañinos para otros organismos.



El vector de la vacuna ChAdV-63 es deficiente para la replicación y tiene al chimpancé como huésped por lo que puede considerarse no patogénico. No presenta un riesgo de integración o activación de provirus latentes.

Existen antecedentes del uso en ensayos clínicos de adenovirus del chimpancé 63 como vectores virales de otros tipos de inmunogénos desde el 2007 en el contexto de malaria y hepatitis C, y hasta ahora se han mostrado seguros e inmunogénicos.

Este ensayo clínico es el primero con ChAdV63.HIVconsv en España. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico con el mismo OMG en Reino Unido, sin haber detectado hasta la fecha efectos adversos significativos.

3) Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación:

El ChAdV63 es un vector no replicativo y no propagativo de adenovirus de chimpancé. La vacuna viral modificada genéticamente ChAdV63.HIVconsv no es capaz de sobrevivir, establecerse, diseminarse ni de desplazar a otros organismos, y no es patogénica en animales ni plantas.

Los adenovirus recombinantes defectivos han sido utilizados ampliamente en ensayos clínicos, tanto en administración directa como en estrategias de terapia celular. La mayoría de los estudios no han detectado liberación viral en muestras biológicas (esputo, saliva, orina, heces) y en los pocos en los que se ha determinado la posibilidad de liberación a través de la orina o saliva, suele desaparecer a los dos días de la administración. En ningún caso se detectaron adenovirus con capacidad de replicación que indicaran la ocurrencia de fenómenos de recombinación *in vivo*.

Basándose en esta información, el notificador no ha planificado, en la propuesta actual ni en el estudio ya iniciado, ninguna detección viral específica relacionada con el ChAdV63.HIVconsv en líquidos biológicos ni en sangre. Sin embargo, la **Comisión Nacional de Bioseguridad considera necesario que se lleven a cabo estudios de biodistribución del OMG**, para asegurar que no se disemina en el medio ambiente a través de los fluidos corporales de los pacientes que participen en el ensayo. **Los resultados obtenidos de los estudios de biodistribución deberán remitirse a la Comisión Nacional de Bioseguridad tan pronto como estén disponibles.**

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

El ChAdV63 es un vector no replicativo y no propagativo, por lo que el impacto medioambiental de la potencial transferencia de material genético entre el OMG y otros organismos se estima nula.

El impacto ambiental potencial podría producirse en casos de rotura del vial durante la manipulación o transporte, salpicadura accidental durante el proceso de inmunización, pérdida de material a través del punto de inyección tras la inmunización e incorrecta disposición del material usado para la cobertura del lugar de la inmunización.

En un estudio realizado en Irlanda para valorar el riesgo medioambiental de un OMG con ChAd63 que expresa una proteína de la malaria (CS) se catalogó el riesgo como bajo/aceptable. No es



esperable que ChAdV63.HIVconsv tenga un impacto medioambiental superior al que tienen los adenovirus usados previamente.

5) Control y tratamiento de residuos.

Los residuos generados durante el ensayo (viales de vacuna, agujas, guantes, batas, mascarillas, y tiritas/esparadrapos) se consideran residuos sanitarios específicos (Grupo III), y se gestionarán como tal.

Los residuos infecciosos sólidos irán siempre en una bolsa roja como residuos sanitarios de Grupo III. Mientras que los residuos de objetos cortantes o punzantes se depositarán en contenedores específicos, rígidos y estancos, color amarillo, adecuados en tamaño y forma al uso que se les va a dar.

La retirada y el cierre final, tanto de las bolsas como de los contenedores, se llevará a cabo por personal adecuadamente formado y siguiendo las medidas de protección adecuadas.

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