



**EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE
DE UN ADENOVIRUS DE CHIMPANCÉ Y UN VIRUS ANKARA VACUNOIDE
MODIFICADOS GENÉTICAMENTE
(Notificación B/ES/19/12)**

Título del ensayo

Estudio fase I (primera vez en humanos), multicéntrico, aleatorizado, simple ciego y de escalado controlado de dosis para evaluar la reactogenicidad, la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de las vacunas frente al VHB basadas en vectores virales de GSK Biologicals administradas en una pauta de primovacuna - refuerzo, con administración secuencial o conjunta de una vacuna terapéutica de proteínas adyuvada (GSK3528869A), en pacientes con hepatitis B crónica (18-65 años) en tratamiento con análogos de nucleótidos (AN), de la empresa GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

Características del ensayo

El promotor propone un período de liberación desde junio 2020 hasta la fecha de la última dosis del estudio en marzo 2022.

Durante el ensayo clínico se administrarán dos OMG: ChAd155-hli-VHB (adenovirus de chimpancé modificado genéticamente) y MVA-HBV (virus Ankara vacunoide modificado genéticamente).

En el ensayo participaran los siguientes centros hospitalarios: Hospital de La Princesa, Hospital Ramón y Cajal, Hospital Gregorio Marañón, Hospital Puerta de Hierro, Hospital Clinic de Barcelona, Hospital Marqués de Valdecilla y Hospital Virgen del Rocio.

La duración del estudio será de aproximadamente 28 meses (120 semanas) por paciente con una fase de vacunación de 6 meses seguida de un seguimiento de seguridad de 22 meses.

Cada grupo recibirá una dosis de OMG diferente. La primera fase del estudio (Fase A) pretende evaluar la dosis más baja de ChAd155-hli-HBV y MVA-HBV seguido de dos dosis con la concentración más baja de la vacuna proteica recombinante adyuvante. Las dosis altas de ChAd155-hli-HBV y MVA-HBV serán seguidamente evaluadas en Fases B y C. La Fase B evaluará un régimen ya sea con las vacunas virales y con las proteínas adyuvantes administradas secuencialmente, o solo con las proteínas con adyuvantes, o solo con las vacunas virales. La Fase C evaluará las pautas de vacunaciones donde las vacunas virales y las proteínas con adyuvantes son coadministradas.

Organismos Modificados Genéticamente

- ChAd155-hli-VHB, es un adenovirus recombinante serotipo 155 (ChAd155) grupo C del simio (derivado de chimpancé) defectivo en replicación que codifica secuencias de dos antígenos proteicos de virus de hepatitis B (VHB).

Las regiones de los genes E1 y E4 del adenovirus se eliminaron haciéndolo defectivo en replicación y disminuyendo la producción de productos génicos tardíos, por tanto, reduciendo la inducción de respuestas inmunes específicas de vector. Además se insertó la secuencia de



Ad5E4orf6, para obtener una replicación más eficiente en las líneas celulares humanas, que expresa Ad5 E1 humano.

El transgén está constituido por una secuencia derivada de dos proteínas VHB: el antígeno del core (HBc) y el antígeno de superficie (HBs), separados por la región de autoescisión que permite el procesamiento en dos antígenos separados.

Cada secuencia antigénica fue codón-optimizada y químicamente sintetizada y ensamblada para la expresión en células eucariotas.

- MVA-HBV, es virus Ankara vacunoide modificado (MVA) que codifica las secuencias de dos antígenos proteicos del virus de la hepatitis B (VHB).

El organismo receptor es un vector recombinante del sistema MVA-Red que deriva del virus MVA parental. El sistema vectorial MVA-Red se origina a partir del MVA parental (atenuado tras más de 570 pases seriados del virus vaccinia en fibroblastos de embrión de pollo).

El transgén está constituido por una secuencia derivada de dos proteínas VHB: el antígeno del core (HBc) y el antígeno de superficie (HBs), separados por la región de autoescisión que permite el procesamiento de la fusión HBc-HBs en 2 antígenos separados.

Cada secuencia antigénica fue codón-optimizada y químicamente sintetizada y ensamblada para la expresión en células eucariotas.

Identificación de riesgos potenciales

-Estabilidad genética

La estructura genética de los dos OMG componentes de la vacuna se analizan en diferentes pasos del proceso de producción para demostrar la integridad del vector y la identidad del inserto, verificando el patrón de restricción y la secuenciación del ADN del genoma completo.

-Patogenicidad

OMG ChAd155-hIi-HBV: el organismo parental, el adenovirus ChAd155 fue aislado de los chimpancés. Las enfermedades por adenovirus en primates no humanos son predominantemente subclínicas, excepto por algunos casos de neumonía en animales inmunodeprimidos infectados por SIV. El vector ChAd155 es deficiente en replicación y solo capaz de transducir células animales. Las secuencias del transgén codifican proteínas estructurales y no son patogénicas.

OMG MVA-HBV: el organismo parental es MVA que no causa enfermedad en animales o humanos. El transgén en el OMG deriva de las secuencias génicas de VHB. Mientras que VHB puede infectar humanos y chimpancés, las secuencias del transgén codifican proteínas estructurales y no son patogénicas.

-Genotoxicidad

OMG ChAd155-hIi-HBV: el análisis de secuencia genómica de ChAd155 muestra una similitud muy alta con otros adenovirus del subgrupo C, sugiriendo que puede usar el mismo Receptor de Coxsackievirus y Adenovirus (CAR) para entrar a la célula huésped. Como virus no integrativo, tras la infección de la célula huésped, el genoma del adenovector permanece de forma episómica en el núcleo de la célula y no se integra en el genoma del huésped.



OMG MVA-HBV: debido a que es un virus no integrativo, el MVA se localiza en el citoplasma de las células huésped infectadas en forma episómica, no entra en el citoplasma y no se integra en el genoma de la célula huésped diana.

-Capacidad de transferencia génica debido a la formación de partículas competentes para la replicación.

OMG ChAd155-hli-HBV: el riesgo de formación de adenovirus competentes para la replicación (RCA) por recombinación homóloga entre el vector viral ChAd155 y la región E1 de Ad5 presente en la línea celular es muy bajo debido a la falta de secuencias homólogas entre las regiones a ambos lados de la secuencia que codifica el E1 en la línea celular y la secuencia que codifica el E1 del adenovirus del chimpancé. La ausencia de generación de RCA se evaluará de manera rutinaria en la sustancia activa de cada lote clínico, así mismo también se evaluará en la semilla maestra del virus.

OMG MVA-HBV: el MVA no se encuentra en el medio ambiente, por lo que no existe peligro de recombinación con el virus de tipo salvaje.

MVA está altamente atenuado debido a seis deleciones principales en su ADN. Se requeriría la reparación de múltiples genes para restaurar completamente la capacidad de MVA para replicarse de manera eficiente en células humanas, por lo que se considera que el riesgo es insignificante.

-Transferencia génica

La posibilidad de una transferencia genética a otras especies es mínima según las condiciones propuestas para la liberación de ambos OMG. Los OMG se administrarán a los sujetos en instalaciones o dependencias hospitalarias/clínicas estándares y es improbable que entren en contacto con otras especies u organismos. Además, para limitar aún más la posibilidad de una transferencia genética las características fenotípicas del vector ChAd155 y del vector MVA implican que sean defectuosos en replicación y, por tanto, no patógenos.

En el caso del OMG ChAd155, para que se produjese la recombinación con otros adenovirus salvaje, las células susceptibles tendrían que ser simultáneamente infectadas por los adenovirus de simio salvaje y el OMG, lo que es extremadamente improbable. Aunque la transmisión de adenovirus entre especies, particularmente entre humanos y primates no humanos, no está aún bien establecida, es probable que una transmisión horizontal entre humanos y primates no humanos de estos virus ocurriese sólo en aquellos lugares en los que hubiese contacto físico cercano entre ambos como son los zoos u otras instalaciones animales.

La probabilidad de una reversión de MVA es nula porque para que ocurra la recombinación homóloga, se requiere que ambos virus estén colocalizados. Ni el MVA ni su homólogo (el virus vaccinia) existen en la naturaleza. El virus vaccinia ha sido erradicado, y el MVA sólo puede ser mantenido congelado o en cultivo primario celular en laboratorio. El proceso de atenuación extensiva (>500 pases de cultivo celular) ha resultado en una pérdida aproximada del 15% del genoma parental, y no hay poxvirus conocidos capaces de complementar al MVA para generar un virus con replicación competente. No se ha comunicado nunca la reversión espontánea de MVA a virus vaccinia competente.

-Interacción entre los OMG

La probabilidad de transferencia de material genético entre los dos OMG (ChAd155-hli-HBV y MVA-HBV) es muy baja ya que ChAd155-hli-HBV se localiza en el núcleo de la célula y MVA-



HBV en el citoplasma. La administración de ChAd155-hli-HBV se realizará antes que la administración del OMG MVA-HBV, lo que implica que el material genético de ambos OMG no entraría en contacto en el interior de las células huésped. En consecuencia, la probabilidad de interacción entre ambos OMG es muy baja.

-Capacidad de supervivencia, establecimiento y diseminación

Los estudios de biodistribución con OMG similares han demostrado que tras la inyección intramuscular estos permanecen localizados en el lugar de la inyección y el drenaje de nódulos linfoides.

No existen evidencias de que el transgén VHB pueda influir en el comportamiento de diseminación de los OMG. Las medidas preventivas implementadas durante el desarrollo del ensayo clínico también minimizarán la diseminación inadvertida de derrames o accidentes.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

Los adenovirus son transmitidos efectivamente por contacto directo por aerosoles contaminados y gotas de agua, y de manera indirecta por contacto con objetos contaminados con secreciones respiratorias de una persona infectada. Se tomarán precauciones para minimizar la producción de aerosoles durante el manejo, preparación y administración del OMG. Además, cualquier superficie contaminada u objetos serán desinfectadas inmediatamente con desinfectantes adecuados frente a adenovirus y se aplicarán procedimientos estandarizados para la descontaminación de desechos biopeligrosos.

El acceso a las áreas de cada centro del estudio donde el material del OMG se almacena, prepara y administra será restringido y solo se podrá acceder por el personal formado del estudio clínico.

De acuerdo con el manual del estudio se deberán utilizar bata y guantes. El promotor indica que para el almacenamiento, preparación y administración de deberán aplicar las medidas de bioseguridad establecidas para el manejo de organismos de riesgo tipo 1.

El producto se debe transportar del lugar de almacenamiento a donde se preparará y administrará en un contenedor que se pueda desinfectar (y/o que se pueda esterilizar por autoclave), debidamente etiquetado, impermeable e irrompible.

Después de cada vacunación, la zona de inyección se cubrirá con una gasa para absorber cualquier virus que se haya podido salir de la aguja. La gasa se quitará después de 30 minutos y se eliminará como desechos de los OMG por autoclave o según los procedimientos operacionales aplicables del centro.

La descontaminación de las superficies (incluidos los derrames accidentales de vacunas) debe realizarse con un desinfectante adecuado. Para el vector MVA, se puede usar etanol al 70% y para el vector ChAd se debe usar una solución de Virkon, hipoclorito de sodio al 1-10%, glutaraldehído al 2% o fenol al 5% de acuerdo con las instrucciones del producto, recogido en el Manual del estudio.

Todos los viales vacíos, jeringas y agujas se eliminan en contenedores de desechos biopeligrosos después de terminar la preparación/administración de la vacuna para cada sujeto. Los materiales del estudio usados y la vacuna del estudio no usada podrán ser destruidos como material biopeligroso o bien devueltos al promotor para su destrucción.



En el caso de que se produzca cualquier incidencia o accidente se deberá informar de manera inmediata a la Comisión Nacional de Bioseguridad (CNB) y al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG).

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 (CNB). 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 7 de enero de 2020