



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE VIRUS VACCINIA Y ADENOVIRUS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/20/11)

Título del ensayo

Estudio de Fase I aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de las vacunas candidatas contra el VIH-1 ChAdOx1.HTI y MVA.HTI con la vacuna de la proteína recombinante ConM SOSIP.v7 gp140, usando liposomas MPLA como adyuvante, en individuos VIH-1 positivos en TARV con supresión virológica de la Fundació Privada Institut de Recerca de la Sida-Caixa” (IrsiCaixa)

Los organismos modificados genéticamente (OMG) a utilizar en el ensayo son:

- MVA.HTI
- ChAdOx1.HTI

Serán administrado solos o de forma secuencial con ConM SOSIP.v7 gp140 (vacuna que no consiste en un OMG). Los liposomas MPLA serán usados como adyuvante para ConM SOSIP.v7 gp140

El OMG MVA.HTI ya ha sido liberado en el ensayo clínico B/ES/16/11.

La administración conjunta de MVA.HTI y ChAdOx1.HTI obtuvo autorización de liberación voluntaria por parte de las autoridades españolas para ser utilizados en los ensayos clínicos B/ES/18/20, y B/ES/18/21.

El promotor del ensayo informa que:

- Los OMG son los mismos y son los mismos lotes ya liberados y administrados en los ensayos clínicos autorizados.
- La dosis de cada OMG es la misma, aunque en el nuevo ensayo clínico el número de administraciones es inferior (una administración de cada producto). La frecuencia entre administraciones es mayor en el presente caso (22 semanas frente a las 12 semanas en las previas notificaciones).
- La población y las condiciones médicas de las liberaciones son las mismas.
- El antígeno proteico ConM SOSIP.v7 gp140 no se administra de forma simultánea con los OMG y no considera que pudiese suponer ningún nuevo riesgo a los ya evaluados para la administración simultánea de los dos OMG.

Organismo modificado genéticamente MVA.HTI

El OMG, MVA.HTI, se obtiene a partir del virus *Vaccinia* vivo recombinante (MVA vector de la viruela vacunoide de Ankara modificado) que es un virus atenuado por pases seriados en cultivos de fibroblastos de embrión de pollo (o CEF, chick embryo fibroblasts) y que contiene seis deleciones genómicas grandes respecto al virus parental, incluidos los genes que codifican receptores de citoquinas. El virus es incapaz de replicarse eficientemente en células humanas y de mamíferos.



En el virus se inserta una secuencia sintética (HTI) que contiene segmentos del genoma del lentivirus VIH-1. El diseño de la HTI se basó en la identificación de dianas para las células T provenientes de 232 individuos infectados por el VIH del subtipo B, no tratados. HTI es una secuencia constituida por 16 fragmentos del genoma del VIH-1 cada uno entre 11 y 78 aminoácidos de longitud y que codifican para dianas críticas de las proteínas víricas Gag, Pol, Vif y Nef. El fragmento HTI contiene, además, residuos de alanina entre los segmentos que se incluyeron con el fin de inducir la escisión proteolítica preferentemente entre los segmentos, y evitar así la digestión prematura del epítipo, un péptido señal en el extremo N-terminal, para mejorar la translocación al retículo endoplásmico, y una secuencia polipeptídica en el extremo C-terminal que permite la detección mediante anticuerpos comerciales.

La secuencia HTI se inserta en el locus de la timidina quinasa del MVA mediante recombinación homóloga.

La función de HTI es la inducción de una respuesta inmunitaria de células T VIH-1 específicas, dirigidas contra las regiones incluidas en HTI, que pueden ayudar a controlar la infección por VIH-1 de forma eficaz.

Organismo modificado genéticamente ChAdOx1.HTI

ChAdOx1.HTI es un adenovirus de chimpancé del serotipo Y25 modificado genéticamente al que se le delecionaron las regiones E1 (esencial para la replicación viral), la región E4 (se reemplazó por el ORF de la región E4 de HAdV-5, mejora la propagación en células humanas HEK293) y se insertó la misma secuencia HTI que en MVA.HTI.

Características del ensayo clínico

El promotor propone un período de liberación del 01/09/2020 al 31/01/2022.

En el ensayo clínico participará el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTP).

La pauta de vacunación consiste en una dosis de 5.0×10^{10} Vp de ChAdOx1.HTI en las semanas 0 y 12 y una dosis de 2×10^8 pfu de MVA.HTI en las semanas 24 y 36. La administración se realizará por vía intramuscular.

Adicionalmente se administrarán 3 dosis de 100 µg de ConM SOSIP.v7 gp140 por vía intramuscular en las semanas 4, 12 y 28.

Los informes de evaluación del riesgo de los ensayos clínicos B/ES/16/11, B/ES/18/20, y B/ES/18/21 están disponibles en la página web del Ministerio para la Transición Ecológica y Reto Demográfico.

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El producto se almacenará y preparará en la Farmacia del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, que dispone de acceso restringido.

El personal que preparará las vacunas utilizará técnicas estériles (guantes, mascarillas y batas desechables). El producto se preparará en condiciones asépticas, en cumplimiento adecuado a la preparación de inyectables en una sala cerrada con características BSL-1 o en una campana de seguridad biológica BSL-2. La solución se transferirá a una jeringa de 1 ml de insulina en condiciones asépticas mediante un dispositivo de transferencia de sistema cerrado validado (CSTD)



completo (es decir, con adaptador y jeringa) y validado o en una campana de seguridad biológica BSL-2 con una aguja de calibre 21 (G21x 1 ½, 0,80 x 40 mm) unida a la parte de la jeringa del CSTD solo sin adaptador.

El patrocinador ha realizado estudios comparativos de ambas técnicas en un entorno de procedimiento simulado con vacunas simuladas y reales y ha demostrado que son equivalentes en términos de volumen extraíble cuando las vacunas se descongelan adecuadamente. Por lo tanto, no se considera que los diferentes procedimientos tengan un impacto en la eficiencia de la administración o la seguridad general.

El área utilizada para la preparación para su inyección debe descontaminarse antes y después de la manipulación con jabón desinfectante Safe Sept® durante 2 minutos, solución de yodo al 10%, clorhexidina y/o Virkon. Todos los transportes del producto se realizan utilizando un contenedor cerrado del servicio de farmacia al lugar de administración del producto.

La administración se llevará a cabo en la Unidad VIH del HUGTP. Consulta de investigación predeterminada para ensayos clínicos con OMG, con acceso restringido.

El lugar de inoculación de la vacuna de los pacientes (zona deltoidea) se limpia con clorhexidina digluconato al 2% hasta su evaporación antes de la inyección y se cubre apropiadamente tras la administración.

El personal que administrará el producto a los pacientes utilizará ‘precauciones universales’, es decir, uso de batas y guantes desechables, así como desechará el material contaminado inmediatamente después de la administración de acuerdo a la gestión de residuos sanitarios grupo III.

Después de la administración, todas las superficies de trabajo se limpian con jabón antiséptico que contiene un 2% de digluconato de clorhexidina antes y después de su uso. El material utilizado durante la preparación y administración se considera residuo sanitario Grupo III y se gestionará como tal. Concretamente, las tallas (si se usaran), guantes, bata, jeringas y agujas se desecharán en contenedores herméticos amarillos específicos para residuos sanitarios de grupo III disponibles tanto en la sala de preparación como en la consulta de administración. Los viales utilizados se devolverán al servicio de farmacia en contenedores cerrados para su destrucción al finalizar el estudio siguiendo los protocolos establecidos por el promotor del ensayo clínico. Además, los empleados seguirán la política hospitalaria o clínica estándar recomendada para la manipulación de vacunas con virus vivos.

El transporte del producto se realiza utilizando un contenedor cerrado del servicio de farmacia al lugar de administración del producto.

Las muestras de los pacientes se analizarán en el Laboratorios de Fundació Privada Institut de Recerca de la Sida-Caixa que Pertenece al centro hospitalario.

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 2 de julio de 2020