



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE UN ADENOVIRUS Y EL VIRUS ANKARA VACUNOIDE MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/21/06)

Título del ensayo

Estudio Fase II, simple ciego, aleatorizado, controlado e internacional para evaluar la seguridad, reactogenicidad, eficacia y respuesta inmune tras el tratamiento secuencial con un oligonucleótido antisentido (ASO) para la hepatitis B crónica (HBC) seguido de inmunoterapia dirigida contra la hepatitis B crónica (HBC-IT) en pacientes con HBC en tratamiento con análogos de nucleós(t)idos (AN), del promotor GlaxoSmithKline Biologicals.

Características del ensayo

En el ensayo clínico se utilizan los mismos OMG que en el ensayo B/ES/19/12, autorizado por el CIOMG el 27 de octubre de 2021.

El promotor propone un período de liberación desde febrero 2022 hasta julio 2025.

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

La función prevista de los OMG es provocar una respuesta inmune específica antigénica (en particular de células T CD8+ y en menor medida de células T CD4+) con el objetivo de reducir los antígenos de superficie del virus de la hepatitis B (VHB) hasta niveles que permitan la reconstitución de la inmunidad funcional frente al virus en los hepatocitos infectados, y por ello un control virológico sostenido fuera del tratamiento.

En el estudio van a participar el Hospital Gregorio Marañón, Hospital Virgen del Rocío, Hospital La Paz, Hospital Puerta de Hierro, Hospital de La Princesa, Hospital Ramón y Cajal, Hospital Marqués de Valdecilla y Hospital Clinic i Provincial de Barcelona.

En el ensayo clínico ya autorizado (B/ES/19/12) el OMG ChAd155-hLi-HBV se administra en las dosis de 5×10^9 o 5×10^{10} partículas virales (vp) por vacuna, y el OMG MVA-HBV en las dosis de 2×10^7 o 2×10^8 unidades formadoras de placas (pfu) por vacuna, según el grupo de aleatorización al que pertenezca el participante. En este ensayo clínico las dosis que se pretenden usar de ambos OMG coinciden con las dosis más altas que se están probando en el ensayo clínico anterior, es decir: 5×10^{10} vp/vacuna en el caso de ChAd155-hLi-HBV y 2×10^8 pfu/vacuna en el caso de MVA-HBV. Las vacunas tienen la misma presentación (suspensión estéril para inyección en vial), se administran a la misma dosis y por la misma vía (intramuscular) que en el ensayo clínico ya autorizado.

Organismos Modificados Genéticamente

ChAd155-hLi-VHB, adenovirus recombinante serotipo 155 (ChAd155) grupo C del simio (derivado de chimpancé) defectivo en replicación que codifica una fusión de secuencias derivadas de dos antígenos proteicos del 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 del VHB: el antígeno del core (HBc) y el antígeno de superficie (HBs), separados por la región de autoescisión 2A del virus de la fiebre aftosa (FDMV), que permite el procesamiento de la fusión HBc-HBs en 2 antígenos separados. Además, la parte N-terminal del gen que codifica la proteína HBc se ha fusionado con el gen que codifica el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) clase II asociado a la isoforma p35 de la cadena invariante (hIi). El transgén está bajo el control transcripcional del promotor huCMV y la señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovino (BGH pA). La región 2A entre la proteína HBc y HBs media el procesamiento poliproteico por efecto traslacional conocido como salto ribosomal. La escisión ocurre después de la transfección en las células mamarias.

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

MVA-HBV, virus Ankara vacunoide modificado (MVA) que codifica las secuencias de fusión derivadas de dos antígenos proteicos del VHB.

El transgén está constituido por las mismas secuencias utilizadas en ChAd155-hIi-VHB bajo el control transcripcional del promotor temprano P7.5 de MVA.

Evaluación del riesgo. Identificación de riesgos potenciales.

En la página web se puede consultar el informe de evaluación del riesgo del ensayo clínico [B/ES/19/12](#).

Manipulación, control y tratamiento de residuos

El área para preparar los OMG y administrarlos al sujeto se descontaminará antes y después de la manipulación de los OMG, usando para ello solución desinfectante estándar. Todos los movimientos o transportes de los OMG después de su preparación se deberán realizar usando un recipiente cerrado.

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

En caso de un derrame accidental, la superficie contaminada será tratada con desinfectantes apropiados. Los materiales contaminados se eliminarán de la habitación y se mantendrán en recipientes sellados o en bolsas especiales etiquetadas como desecho médico biopeligroso.

Todos los viales vacíos de la vacuna OMG, así como agujas y jeringas serán desechados en contenedores de desechos biopeligrosos después de completar la preparación/administración de cada OMG.

El material del estudio usado será o bien destruido siguiendo los procedimientos institucionales para eliminación de material biopeligroso o bien serán devueltos al promotor para su destrucción.

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 desecho biopeligroso según los procedimientos del centro.



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 del mismo 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 20 de diciembre de 2021