



EVALUACIÓN DE RIESGO DE LA LIBERACIÓN AL MEDIO AMBIENTE DE VIRUS VACCINIA MODIFICADO DE ANKARA MODIFICADOS GENÉTICAMENTE (Notificación B/ES/24/26)

Título del ensayo

Ensayo multicéntrico de fase 1b/2a para evaluar la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de una vacuna terapéutica de proteína heteróloga/refuerzo con MVA contra la hepatitis B, del promotor Klinikum der Universität München AöR.

Organismo modificado genéticamente (OMG)

El OMG, MVA-HBVac, consiste en el vector viral parental MVA.F6 (un vector de vaccinia atenuado incapaz de replicarse en humanos) en el que se ha insertado el casete transgénico multicistrónico HBVac, que codifica cinco antígenos del VHB (HBsAg-S, HBsAg-L, HBcoreAg del genotipo C, HBcoreAg del genotipo D y polimerasa).

Los cinco antígenos del VHB están unidos para la expresión equimolar de las proteínas individuales. El casete de transcripción está bajo el control de un promotor del virus vaccinia y contiene una señal de poliadenilación terminal de la hormona de crecimiento bovina.

La obtención del OMG se llevó a cabo insertando el casete transgénico "HBVac" mediante recombinación homóloga, utilizando un plásmido en el que éste está insertado, en cultivo celular (línea celular DF-1 de fibroblastos de pollo espontáneamente inmortalizados.).

El genoma MVA contiene 6 sitios de delección y el casete de transcripción se inserta en el sitio de delección III.

Características del ensayo

El medicamento en investigación se administrará a los pacientes por inyección intramuscular.

Este ensayo clínico se llevará a cabo en el Hospital Clinic Barcelona.

Identificación de riesgos potenciales

-Estabilidad

La estabilidad de la integración y la expresión de los transgenes se comprueban regularmente durante y al final de la producción de cada lote clínico mediante secuenciación del genoma y PCR.

-Potencial de recombinación con el virus parental *in vivo*

El MVA se desarrolló mediante una atenuación extensiva que ha resultado en la pérdida de aproximadamente el 15% de su genoma parental. Esto ha dado lugar a un virus de replicación deficiente, con un rango de hospedadores severamente restringido y carente de virulencia en animales y humanos. No se conoce ningún poxvirus capaz de complementar al MVA para generar un virus competente en replicación, y no se ha documentado la reversión espontánea del MVA a un virus vaccinia competente en replicación.

-Excreción

El MVA es incompetente para la replicación. No puede replicarse en los tejidos humanos ni en las células de mamíferos y, por lo tanto, no puede propagarse activamente dentro del cuerpo humano.



Este vector permanece exclusivamente en el citoplasma de las células infectadas, eliminando así cualquier riesgo de integración del ADN viral en el genoma del huésped. Los sujetos vacunados no pueden generar partículas infecciosas *de novo* y liberarlas al medio ambiente.

El MVA se administrará mediante inyección intramuscular (IM). La diseminación del material aplicado sólo podría producirse a través del torrente sanguíneo en caso de que se alcanzara accidentalmente un vaso. Dado que los estudios de biodistribución han demostrado una corta duración de los vectores activos de MVA dentro del cuerpo humano de un máximo de 48 h, y que no se observó ninguna excreción de MVA en muestras a corto y largo plazo (plasma: 1 h y 8 días después de la inyección, orina: 4 h y 8 días después de la inyección), no se espera ninguna diseminación de MVA infeccioso durante el estudio. Además, no está prevista la obtención de muestras de sangre en las 48 h siguientes a la administración del componente vacunal MVA-HBVac.

La inyección intramuscular, en comparación con la subcutánea, reduce la probabilidad de que las partículas víricas estén presentes en la piel cercana al lugar de la inyección.

Los estudios clínicos en humanos realizados con constructos similares de MVA administrados por esta vía han sido principalmente incapaces de detectar la diseminación del vector de los sujetos de estudio en muestras biológicas (esputo, saliva, orina, heces). No hay indicios de que el transgén del VHB pueda influir en el comportamiento de excreción de los vectores recombinantes de MVA.

Manipulación, control y tratamiento de residuos.

El medicamento en investigación se almacenará en instalaciones específicas del centro clínico con acceso restringido.

El medicamento en investigación se suministra envasado individualmente en viales estériles de vidrio y la preparación debe realizarse según las instrucciones del Manual de Farmacia y en condiciones asépticas en cabina de seguridad biológica de clase II.

Durante la preparación se utilizará bata de laboratorio cerrada, calzado resistente y cerrado, guantes impermeables, máscara quirúrgica/de trabajo y, si es necesario, gafas de seguridad con protección lateral cuando se trabaje con riesgo de formación de aerosoles.

El transporte intrahospitalario se realizará utilizando un contenedor desinfectable, claramente etiquetado, estanco y duradero, como una caja de polietileno. La caja de polietileno se introducirá en una caja de poliestireno cuando la vacuna se administre después de 2h de sacarla del congelador para garantizar una temperatura durante el transporte.

Durante la administración, el personal del ensayo clínico llevará ropa de protección adecuada (bata cerrada, calzado resistente y cerrado, guantes impermeables).

El MVA-HBVac es susceptible a la mayoría de los desinfectantes comunes. Una vez finalizadas las actividades que incluyan la manipulación y administración, se desinfectarán de forma rutinaria todas las zonas/superficies potencialmente contaminadas próximas a la zona en la que se manipuló (por ejemplo, sillas, lavabos y mesas). Los laboratorios y centros utilizarán desinfectantes apropiados contra virus con envoltura y la zona contaminada permanecerá aislada durante al menos 5 minutos.

Todos los viales usados con restos del medicamento en investigación y material contaminado se recogerán en contenedores separados y posteriormente se esterilizarán en autoclave para eliminar o inactivar los OMG. Los restos se depositarán en contenedores de bioseguridad grupo III siguiendo los procedimientos establecidos por el centro.



Como medida de prevención después de la inyección se recomendará no tocar la zona en la que se ha administrado la vacuna durante la primera hora y el lavado de manos después de ir al baño o después de sonarse la nariz en caso de catarro, como medidas higiénicas de carácter general.

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), siguiendo el modelo de informe de resultados elaborado por la CNB, que se encuentra disponible en la [web del MITECO](#). 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 4 de octubre de 2024