



SOLICITUD DEL CENTRO AFRICANO POR LA BIODIVERSIDAD AL REGISTRO:

**ORGANISMOS GENÉTICAMENTE
MODIFICADOS CON RESPECTO A LAS
SOLICITUDES DE IMPORTACIÓN Y
LIBERACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS
AZD1222 (CHADOX1 NCO-V-19) DE LA
VACUNA PARA EL COVID-19**

LA SIGUIENTE SOLICITUD HA SIDO PREPARADA POR LA DRA. EVA SIRINATHSINGHJI,
CIENTÍFICO INDEPENDIENTE DE BIOSEGURIDAD Y MARIAM MAYET, DIRECTORA
EJECUTIVA DEL CENTRO AFRICANO PARA LA BIODIVERSIDAD.

9 DE JUNIO 2020

El Centro Africano para la Biodiversidad (ACB) es una organización de investigación y promoción que trabaja en pro de la soberanía alimentaria y la agroecología en África, centrándose en la bioseguridad, los sistemas de semillas y la biodiversidad agrícola. La organización trabaja para la erradicación de las desigualdades, luchando contra la expansión empresarial-industrial en los sistemas alimentarios y agrícolas de África. El ACB se estableció en 2004 y desde entonces ha presentado objeciones al Registrador de manera sistemática: OGM en Sudáfrica sobre numerosas aplicaciones de OGM para diversos usos, con respecto a diversos cultivos de alimentos y fibras vegetales. También realizó solicitudes relativas a las vacunas de OGM contra el VIH en 2009.

Quisiéramos agradecer al Registrador por informarnos el 26 de mayo de 2020 por correo electrónico sobre la noticia publicada en el *Sunday Times* el 10 de mayo de 2020. Si no hubiera sido por este correo electrónico, no habrías tenido noticia de estos ensayos. El ACB compartió inmediatamente este aviso con los movimientos sociales de Sudáfrica, así como con las redes sociales. Agradecemos además al Departamento de Agricultura por habernos facilitado el acceso a la información para la solicitud de importación y la liberación del ensayo.

En esta solicitud, nos ocupamos principalmente de la solicitud de aprobación de la liberación de la vacuna nCoV-19 ChAdOx1 para los ensayos clínicos de fase I/II en 2800 adultos sanos y seropositivos durante 12 meses.

Como comunidad global, estamos unidos por la urgencia de encontrar soluciones a largo plazo que ayuden a salvar vidas en la actual situación de pandemia que vivimos. Si bien el mundo trabaja para desarrollar lo más rápidamente posible tratamientos efectivos, queremos enfatizar que esto no debe hacerse a expensas de mantener los más altos estándares de seguridad, eficacia, transparencia y ética en la investigación clínica. Cualquier tratamiento, ya sea con un fármaco o con una intervención no terapéutica, debe concebirse como un bien público, con pleno acceso a la información en la que se basa cualquier proyecto y comunicaciones sobre su progreso durante las etapas de investigación hasta la aprobación clínica.

La integridad científica en el momento de una pandemia es más necesaria que nunca para garantizar la confianza en la seguridad y la eficacia de los tratamientos de cara al futuro. La urgencia necesaria para resolver la crisis del coronavirus ha puesto mucha presión sobre los estándares de integridad de las investigaciones¹, con una avalancha de documentos de investigación preimpresos y no revisados por pares. Esto ha tenido implicaciones directas en las decisiones políticas, ya que los ensayos de la Organización Mundial de la Salud se terminaron y luego se restablecieron tras la retirada de las publicaciones de calidad inferior sobre los

1 <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/06/08/assuring-research-integrity-during-a-pandemic/>

medicamentos en fase de prueba². La falta de transparencia también ha hecho decrecer la confianza en las respuestas de gobiernos de naciones como el Reino Unido ¹, donde se desarrolló la vacuna en cuestión, amenazando la adhesión del público al asesoramiento sobre el coronavirus y a la política de salud y seguridad.

Con el programa de Oxford, descrito como un 'programa de desarrollo clínico muy agresivo'³, instamos a que no se sacrifique la plena participación del público en el proceso de adopción de decisiones, tal como se define en la Ley de organismos genéticamente modificados de Sudáfrica en particular y en su régimen jurídico que rige los procedimientos administrativos justos en general.

PREOCUPACIONES SOBRE LA REDACCIÓN DE INFORMACIÓN CONTEXTUAL Y DE SEGURIDAD CLAVE RESPECTO A LA APLICACIÓN

Teniendo en cuenta este contexto, planteamos varias preocupaciones con respecto a la solicitud de ensayar la vacuna de la Universidad de Oxford en Sudáfrica. Observamos que la información clave relativa a la seguridad se ha redactado como "información comercial confidencial", lo que imposibilita que el público evalúe los riesgos de someterse a un tratamiento que debería ser realmente de utilidad para el público. Esto es particularmente preocupante dado que se supone que la vacuna propuesta es un bien público mundial.

En varias secciones de la solicitud de liberación del ensayo, se divulga información sin relevancia alguna, o un mero párrafo informativo breve de dudoso valor científico, seguido de una inserción estándar – “[Información confidencial suprimida de conformidad con el artículo 68 de la Ley de promoción del acceso a la información, 2000]”.

En la mayoría de los casos, es más que difícil entender por qué se procede de esa manera. Un buen ejemplo de esto se presenta en la Parte I, 2 "Breve descripción del OGM", debido a lo siguiente: El protocolo completo para el desarrollo y producción de ChAdOx1 nCoV-19 se encuentra en varias fuentes y artículos abiertos, entre ellos el artículo clave de van Doremalen et al. (2020), donde la vacuna fue probada por primera vez en monos de laboratorio (ver Van Doremalen, N, Munster VJ et al. La vacuna ChAdOx1 nCoV-19 previene la neumonía por SARS-CoV-2 en macacos rhesus. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195>. Esta versión fue publicada el 13 de mayo de 2020.

² <https://www.sciencemag.org/news/2020/06/two-elite-medical-journals-retract-coronavirus-papers-over-data-integrity-questions>

³ <https://blogs.sciencemag.org/pipeline/archives/2020/04/23/a-close-look-at-the-frontrunning-coronavirus-vaccines-as-of-april-23>

La redacción de la información se repite para las secciones sobre la salud humana, donde la información sobre la toxicidad (Sección 8.1.2 (a)) y la alergenicidad (Sección 8.1.2 (b)) para los seres humanos y los animales; así como otras secciones sobre la supervivencia en el medio ambiente (Sección 4.5); capacidad reproductiva (Sección 4.4); y se ha redactado el diseño del ensayo (Sección 7.5).

La solicitud también tiene una lamentable falta de referencias bibliográficas en todo el texto para fundamentar las afirmaciones sobre la salud y la seguridad de los ecosistemas. Esto hace que sea muy difícil evaluar algunas de las afirmaciones que se hacen sobre seguridad, como se trata más detalladamente a continuación.

Por último, no pudimos encontrar ningún informe escrito de los resultados del ensayo de la fase I/II del Reino Unido, a ciegas, aleatorio y controlado por placebo para investigar la seguridad, eficacia e inmunogenicidad de la vacuna, que comenzó en marzo del 2020, con fecha de finalización prevista para mayo del 2021. Esa información es fundamental para determinar el avance hacia las siguientes fases de la investigación clínica, y sigue sin estar claro por qué no se presentó esa información en la solicitud que se está poniendo a disposición del escrutinio público.

QUÉ VACUNA SE ENCUENTRA EN FASE DE ENSAYO CLÍNICO

La vacuna que se está desarrollando se denomina AZD1222 (anteriormente conocida como ChAdOx1 nCoV-19). Fue desarrollada en la Universidad de Oxford, y se produce en asociación con el Instituto Jenner de la Universidad de Oxford y el fabricante farmacéutico italiano Advent Srl. La Universidad de Oxford se ha asociado con AstraZeneca, una empresa farmacéutica y biofarmacéutica multinacional británica y sueca, con sede en Inglaterra, para el desarrollo ulterior, la fabricación a gran escala y la posible distribución de la vacuna.

La vacuna implica el uso de un adenovirus de chimpancé que ha sido diseñado genéticamente para eliminar los elementos genéticos necesarios para que se replique en el interior de las personas. Luego ha sido modificado para producir la proteína de punta del coronavirus (S) en él como el antígeno que está diseñado para provocar una respuesta de anticuerpos protectores contra el virus al ser infectado.

Los vectores virales ChAdOx1 se han utilizado para desarrollar vacunas en investigación contra varios patógenos, incluyendo un coronavirus estrechamente relacionado que causa el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). Los científicos adaptaron rápidamente la plataforma al SARS-CoV-2 cuando surgieron los primeros casos de COVID-19. Hasta ahora, se han realizado ensayos en el Reino Unido, y se prevén más en Kenia (como se indica en la aplicación), así como en Brasil y los Estados Unidos.

COMENTARIOS SOBRE LAS PRUEBAS DE EFICACIA

Se realizaron estudios preliminares para proporcionar datos para el inicio de las pruebas clínicas. Una dosis única de AZD1222 protegió a seis macacos rhesus de la neumonía causada por el virus, según los científicos de los Institutos Nacionales de Salud y los colaboradores de la Universidad de Oxford. Los investigadores publicaron sus datos en el servidor de preimpresión bioRxiv. Los hallazgos aún no han sido revisados por pares, pero se están compartiendo para ayudar a la salud pública a luchar contra el COVID-19. Sobre la base de esos datos, el 23 de abril comenzó un ensayo de fase 1 de la vacuna candidata en voluntarios sanos del Reino Unido (véase van Doremalen, N, Munster VJ et al. La vacuna ChAdOx1 nCoV-19 previene la neumonía por SARS-CoV-2 en macacos rhesus. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195>. Esta versión fue publicada el 13 de mayo de 2020).

El estudio de van Doremalen afirma que "la vacuna vectorial de adenovirus ChAdOx1 nCoV-19, que codifica la proteína de punta del SARSCoV-2, es inmunogénica en ratones, provocando una robusta respuesta humoral y celular."

Sin embargo, numerosas reacciones de expertos al estudio sobre los monos expresan dudas y preocupaciones sobre la posible eficacia de la vacuna que, si bien previene la neumonía en todos los monos, no evita que todos desarrollen síntomas. Lo más importante es que no redujo la carga viral en las narices de los animales, lo que sugiere que los individuos vacunados seguirían siendo contagiosos.

Jonathan Ball, profesor de virología molecular en la Universidad de Nottingham, declaró recientemente:

"Si esto representa un virus infeccioso y algo similar ocurre en los humanos, entonces las personas vacunadas pueden seguir infectadas, propagando grandes cantidades víricas que potencialmente podrían propagarse a otros miembros de la comunidad. Si las personas más vulnerables no están protegidas por la vacuna en el mismo grado, entonces esto los pondrá en riesgo. Por lo tanto, la eficacia de la vacuna en las poblaciones vulnerables y el potencial de la eliminación del virus en las personas vacunadas necesita un seguimiento muy cuidadoso."

La profesora Eleanor Riley, profesora de inmunología y enfermedades infecciosas de la Universidad de Edimburgo, también declaró⁵:

"Mientras que la vacuna indujo anticuerpos neutralizantes y los animales vacunados experimentaron síntomas clínicos menos severos que los animales no vacunados (bueno), las titulaciones de anticuerpos neutralizantes fueron bajas e insuficientes para prevenir la infección y, lo que es más importante, insuficientes para prevenir la

excreción viral en las secreciones nasales (preocupante). Si se obtuvieran resultados similares en los seres humanos, la vacuna probablemente proporcionaría una protección parcial contra la enfermedad en el receptor de la vacuna, pero sería improbable que redujera la transmisión en la comunidad en general.”

COMENTARIOS SOBRE LA ELECCIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS DE PRUEBA

Lamentablemente, parece haber una falta de protocolos para abordar la posible eliminación de virus infecciosos y protocolos para distinguir entre el ARN de virus infecciosos y no infecciosos. Los pacientes sólo serán examinados para detectar el virus cuando muestren dos o más síntomas. ¿Significa esto que no sabremos si son contagiosos o no?

Además, la primera línea de defensa más crítica contra la infección del SARS-CoV-2 es la inmunidad local en las membranas mucosas de las vías respiratorias. Este hecho no se refleja en esta aplicación, ni en el artículo publicado sobre los experimentos con monos. En lo que respecta a los problemas de seguridad, tampoco parece haber ningún método incluido en el ensayo para evaluar la amenaza de la amplificación de infección dependiente de anticuerpos (ADE). Por lo tanto, es sorprendente que no se incluyan en la solicitud métodos para evaluar si esto aparece en los participantes del ensayo.

Finalmente, el virus de la vacuna expresa la proteína S de longitud completa. Sería interesante escuchar la reacción del solicitante a la declaración de Yong et al:

" Las vacunas candidatas contra el SARS-CoV se desarrollaron inicialmente sobre la base de la proteína S de longitud completa. Sin embargo, más tarde se demostró que esas vacunas inducían anticuerpos no neutralizantes que no prevenían la infección, y los animales inmunizados no estaban protegidos del desafío viral, sino que experimentaban efectos adversos como un aumento de la hepatitis, una mayor morbilidad y respuestas inflamatorias más fuertes.

(Yong et al. *Frontiers in Microbiology*, agosto 2019, volumen 10, artículo 1781)

COMENTARIOS SOBRE LAS AFIRMACIONES DE SEGURIDAD

Como se mencionó anteriormente, lamentablemente, parte de la información sobre la seguridad de la vacuna ha sido eliminada como información comercial confidencial (ICC), dejando las afirmaciones de seguridad sin fundamento.

Lo más preocupante es la afirmación de que la vacuna es segura porque no se puede reproducir. Pese a que parte de la información proporcionada respecto a la capacidad reproductiva se ha

eliminado como información comercial confidencial, la información disponible establece que:

“El vector viral ChAdOx1 (AdvY25) es deficiente en cuanto a la replicación, ya que la región del gen E1, esencial para la replicación viral, ha sido eliminada. El virus es incapaz de replicarse en animales o humanos vacunados.”

Sin embargo, esto no es en absoluto una prueba de seguridad como lo demuestra el propio sistema de producción de vacunas. El virus de la vacuna defectuosa puede replicarse en las células humanas HEK 293 porque es rescatado por el locus del adenovirus humano 5 E1 que se inserta en esta línea celular para reemplazar el gen perdido que fue eliminado de la vacuna viral. Se dirige a los solicitantes a varios artículos revisados por pares en los que se han rescatado adenovirus eliminados de E1 por infecciones dobles con otro adenovirus competente. Dado que los adenovirus circulan comúnmente en la mayoría de las especies animales que han sido investigadas, esto es motivo de preocupación para la salud humana y animal. Por lo tanto, las repetidas afirmaciones de que los efectos adversos son "nulos" no están justificadas. La transmisión interespecífica de adenovirus no es un fenómeno desconocido (ver, por ejemplo, Wevers et al. *Journal of Virology* 85: 10774-10784, 2011).

Por último, pedimos que se preste más atención a las afirmaciones de la sección 4 de que "no se tiene constancia de que los adenovirus de simios causen enfermedades patológicas en los seres humanos..." sin que se haga referencia a los trabajos que demuestran tal afirmación. Además, hay artículos revisados por pares que muestran una mayor prevalencia de anticuerpos de reacción cruzada a adenovirus de chimpancés y otros primates no humanos que los arrojados aquí (ver, por ejemplo, McCoy et al. *Journal of Virology* 81: 6594-6604, 2007).

EL PAPEL DE LA PARTICIPACIÓN PÚBLICA EN EL PROCESO DE TOMA DE DECISIONES

Considerando la participación de los ciudadanos sudafricanos en este juicio, instamos a lo siguiente al Consejo Ejecutivo: La Ley de OGM exige que el solicitante atienda a las preocupaciones y comentarios planteados anteriormente para garantizar la integridad de este ensayo y la protección de los participantes en el mismo, algunos de los cuales también serán seropositivos. No está claro en la solicitud cómo se abordarán las complicaciones de salud después del período de estudio de 12 meses.

Se pide al CE que garantice que el solicitante asegure la plena divulgación de los datos y la información de seguridad al público para que podamos ejercer nuestros derechos a la justicia administrativa.

Además, el público tiene derecho a una toma de decisiones administrativas justa y el derecho a la participación democrática. Somos de la respetuosa opinión de que no se puede decir que estos derechos del público se estén respetando a menos que haya una participación pública plena y

significativa y que la toma de decisiones se haga de una manera procesalmente justa, abierta y transparente. A este respecto, instamos encarecidamente al CE a que establezca un grupo independiente integrado por expertos multidisciplinarios para que lleve a cabo un proceso abierto y transparente a fin de ayudar al CE a examinar esta solicitud y celebrar audiencias públicas de manera abierta y transparente, sobre las preocupaciones que se plantean en esta solicitud y que puedan ser planteadas por otros sectores de la sociedad sudafricana, en línea todavía a junio de 2020.