

MODELO DE RESUMEN DE LA NOTIFICACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE DISTINTOS DE LAS PLANTAS SUPERIORES DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/CE

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	B/ES/15/09
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	13 de Agosto 2015
d) Título del proyecto: Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, controlado con placebo para evaluar la seguridad y la capacidad inmunógena de tres lotes de estabilidad y un lote de dosis alta de rVSV-ZEBOV-GP (vacuna contra el virus del Ébola V920) en adultos sanos.	
e) Período propuesto para la liberación: Desde Septiembre/2015- hasta Julio/2016 (alrededor de 10 meses desde el primer paciente reclutado hasta la última visita del último paciente).	

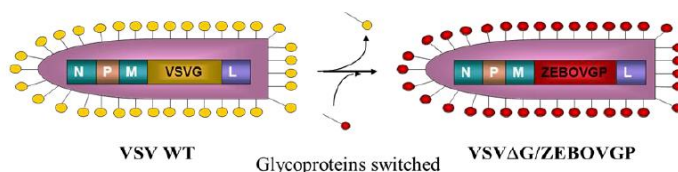
2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:

Cristina Alzina Fernandez-Figares
Merck Sharp & Dohme de España S.A
Calle Josefa Valcárcel n 38, 28027, Madrid

3. Definición de la OMG

rVSV Δ G-ZEBOV GP / BPSC-1001 / V920 es un virus recombinante vivo atenuado que deriva de un único virus recombinante rVSV (11481 nt, cepa Indiana) al que se le ha insertado el gen ZEBOV GP de la cepa Kikwit del virus de Ébola, en vez de su gen para la glicoproteína VSV GP, que ha sido eliminado.



El mecanismo por el cual el virus rVSVΔG-ZEBOV GP está atenuado no es del todo conocido, pero es probable que se deba al reemplazo del gen que codifica para la proteína nativa de GP de la envuelta por el gen heterólogo. El virus rVSVΔG-ZEBOV GP, procede de la sustitución del gen VSV GP por el gen EBOV GP. La cepa original de VSV de tipo salvaje (esto es, sin reemplazo del gen VSV GP) presenta un tropismo celular muy amplio por varios tipos de células (Hastie et al., 2013), mientras que el virus recombinante rVSVΔG-ZEBOV GP presenta un tropismo celular mucho más limitado. Los hepatocitos, las células endoteliales, las células dendríticas, los monocitos y los macrófagos, que expresan las lectinas de tipo C, son los tipos celulares diana de los Filovirus (Hoenen et al., 2006). Es posible que la restricción en el tropismo del virus recombinante contribuya a su atenuación, siendo característica la ausencia de la neurovirulencia que caracteriza a la cepa de tipo salvaje VSV GP.

a) Indíquese si el OMG es:

- | | |
|---------------|---|
| Viroide | <input type="checkbox"/> |
| Virus ARN | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Virus ADN | <input type="checkbox"/> |
| Bacteria | <input type="checkbox"/> |
| Hongo | <input type="checkbox"/> |
| Animal | <input type="checkbox"/> |
| - mamíferos | <input type="checkbox"/> |
| - insectos | <input type="checkbox"/> |
| - peces | <input type="checkbox"/> |
| - otro animal | <input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase |

Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

rVSVΔG-ZEBOV GP / BPSC-1001 / V920 se genera mediante la supresión del gen VSV GP y la inserción del gen ZEBOV-GP en la nueva unidad transcripcional después del gen VSV M.

b) Identidad del OMG (género y especie)

Los nombres del OMG son los siguientes: BPSC-1001 (código inicial para los estudios preliminares), rVSVΔG-ZEBOV GP (nombre genérico) o V920 (código actual del producto). Los tres nombres identifican el mismo producto.

Esta vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP/BPSC-1001/V920 deriva del serotipo VSV-Indiana. Como se ha indicado anteriormente, el vector rVSV carece de la VSV GP, que es responsable del neurotropismo y la patogenicidad del virus. La vacuna con el gen ZEBOV GP presenta una dinámica de crecimiento un 33% más lenta que la cepa salvaje cuando se cultiva en células Vero, contribuyendo este hecho a la atenuación del virus. El virus rVSVΔG-ZEBOV GP es apatógeno para hámsters, mientras que la cepa salvaje VSV es letal después de su inoculación periférica (Feldmann H., datos no publicados, 2014).

c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:

La vacuna ha sido fabricada por dos empresas privadas y el Departamento de Patógenos Especiales (SP) del Laboratorio Nacional de Microbiología (NML) de la Agencia de Salud Pública de Canadá (ASPC).

Los plásmidos utilizados en la fabricación se han producido en condiciones cGMP.

Durante la fabricación, se detectaron problemas de transfección de los plásmidos en las células Vero cuando éstas se cultivaban solas, por lo que se utilizaron cultivos celulares mixtos de HEK293 y células Vero en proporción 1:1 para obtener el virus rVSVΔG-ZEBOV GP. Tras su expresión en las células el virus es purificado mediante rondas secuenciales de diluciones límite en placa hasta obtener un único clon que se utiliza para generar el “Master Seed Virus”. Se conoce que este virus está libre de mutaciones en la secuencia original del plásmido que contiene el gen de EBOV GP. Cada lote de vacuna se testa mediante técnicas de biología molecular para asegurar la presencia del inserto Ébola GP en la vacuna. Su capacidad de infectar células y producir la glicoproteína del virus de Ébola se confirma utilizando ensayos celulares y la técnica de Western blot.

Se están realizando ensayos de estabilidad para la vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP/BPSC-1001/V920 siguiendo las recomendaciones de las guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) para asegurar su estabilidad durante el transcurso de los ensayos clínicos. El producto terminado se ha testado durante 36 meses. La sustancia activa es estable a ≤ -60 °C durante un largo período de tiempo, y también es estable a 2-8 °C durante al menos 4 semanas. El producto terminado es estable tras su descongelación a 2-8°C y a temperatura ambiente durante un día. La vacuna debe, sin embargo, mantenerse preferentemente a 2-8°C después de la descongelación. Esto se demostró tanto en la formulación post-exposición (1×10^8 pfu/ml), así como en la preparación de la vacuna diluida que se ha utilizado en ensayos clínicos a 3×10^6 , 3×10^5 , 3×10^4 , y 3×10^3 pfu/mL. A 37°C el virus pierde la infectividad después de 2 horas.

4. Tiene previsto el mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad (de acuerdo con el apartado 1 del artículo 6)?

Sí

No

En caso afirmativo, indique el código del país:

rVSVΔG-ZEBOV GP/BPSC-1001/V920 es una vacuna contra el Ébola que se está testando actualmente en varios ensayos clínicos en fase I/Ib/II/III. El objetivo principal del programa de desarrollo clínico es conseguir el registro de la vacuna y reducir la epidemia en curso del virus Ébola in África occidental.

En la actualidad hay ocho ensayos clínicos de fase I/Ib en curso en los Estados Unidos, Canadá, Alemania, Suiza y en dos países africanos afectados por la epidemia activa del virus Ébola (Gabón y Kenia). En estos ensayos, más de 500 voluntarios han recibido la vacuna en dosis diferentes. V920 también está siendo estudiada en tres ensayos de seguridad y eficacia en fase II/III en países de África occidental afectados por la epidemia activa del virus del Ébola (Liberia, Guinea y Sierra Leona, África).

Todos estos ensayos esta promocionados por organizaciones internacionales extranjeras, incluyendo el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (Liberia), la Organización Mundial de la Salud (Guinea) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (Sierra Leona). Se puede consultar información adicional acerca de los ensayos clínicos que se están realizando en la sección 5 del manual del Investigador (Anexo 1), así como en la siguiente tabla:

Study Sponsors and Study Phase	Location
US National Institutes of Health, Walter Reed Army Institute of Research, University of Dalhousie, and NewLink Sponsored Phase I/Ib trials (All studies conducted under US IND that was held by NewLink and has just transferred over to MSD as of 05AUG2015)	North America (US and Canada)
WHO Sponsored VEBCON Phase I trials	EU (Geneva and Hamburg)
WHO Sponsored VEBCON Phase I trials	Africa (Gabon and Kenya)
US National Institutes of Health Sponsored Phase II PREVAIL Trial Safety	Liberia
US Centers for Disease Control Sponsored Phase II/III STRIVE Trial	Sierra Leone
WHO sponsored Phase II/III Frontline worker trial	Guinea
MSD Phase III Safety and Lot Consistency Trial (V920-P012)	North America, EU
WHO sponsored Phase III Ring Vaccination Trial	Guinea

El ensayo clínico para el que se solicita la presente autorización es un ensayo en Fase III, internacional, promocionado por Merck Sharp & Dohme Corp., filial de Merck & Co., Inc., que se llevará a cabo en 3 países de la Unión Europea: España, Reino Unido y Dinamarca.

Es importante destacar que España es el primer país que solicita la autorización de liberación voluntaria de un OMG para este ensayo clínico en Fase III.

5. Ha notificado ese mismo notificador la liberación de ese mismo OMG en algún otro lugar de la Comunidad?

Sí

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación:
- Número de la notificación:

rVSVΔG-ZEBOV GP/BPSC-1001/V920 es una vacuna contra el Ébola que se está testando actualmente en varios ensayos clínicos en fase I/Ib/II/III.

Según la información del promotor no hay notificación de liberación de OMG en la Unión Europea por el mismo notificador, aunque se han realizado ensayos clínicos de fase I por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Alemania y en Suiza. Es posible que la OMS haya gestionado la documentación relacionada, pero nunca ha sido presentada por Merck Sharp & Dohme Corp.

Por otro lado, en base a una búsqueda realizada en el “GMO Register of Deliberate Release and Placing on the EU Market of GMOs” de la página web de la JRC, arroja como resultado la publicación con fecha del 10 de Agosto de 2015 de un SNIFF sobre la vacuna contra el Ébola llamada VSVΔG-ZEBOV para su uso en un ensayo Fase I. El código identificativo de este SNIFF es B/DE/14/2247.

En este momento y en referencia al ensayo en Fase III para el que se presenta esta solicitud, España es el primer país que está realizando la solicitud de liberación voluntaria de un OMG.

6. Ha notificado el mismo notificador u otro la liberación o comercialización de ese mismo OMG fuera de la Comunidad?

Sí

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación:
- Número de la notificación:

rVSVΔG-ZEBOV GP/BPSC-1001/V920 es una vacuna contra el Ébola que se está testando actualmente en varios ensayos clínicos en fase I/Ib/II/III.

Según la información del promotor y del registro JRC no hay notificación de liberación de OMG fuera de la Unión Europea realizada hasta ahora por el mismo notificador, aunque se están realizando varios ensayos clínicos en Estados Unidos, Canadá, Alemania, Suiza y en cinco países africanos.

7. Resumen del impacto ambiental potencial de la liberación de los OMG

Se ha elaborado un borrador de Plan de Riesgo Ambiental en base a la guía *Guidance on Environmental Risk Assessments for Medicinal Products Containing, or Consisting of, Genetically Modified Organisms (GMOs)* (EMEA/CHMP/BWP/135148/2004).

El solicitante considera que el riesgo de la vacuna del Ébola, V920 para el medio ambiente y para los seres humanos es bajo o insignificante, debido a la corta duración de la viremia en los individuos vacunados, su mínima capacidad de dispersión, y la falta de estabilidad en superficies sólidas.

La vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP/BPSC-1001/V920 utilizada en este ensayo clínico se deriva del virus VSV-serotipo Indiana, que carece de la glicoproteína GP VSV, responsable del neurotropismo y patogenicidad de este virus.

El virus recombinante con el gen ZEBOV GP presenta una dinámica de crecimiento un 33% más lento de la cepa salvaje de la que deriva en cultivos celulares de células Vero, lo que favorece su atenuación. El virus rVSVΔG-ZEBOV GP es apatógeno para hámsters, mientras que la cepa salvaje VSV es letal después de su inoculación periférica (Feldmann H., datos no publicados, 2014).

Se prevee que el Ensayo Clínico Fase III para el que se presenta esta solicitud y titulado "Ensayo clínico de fase III aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la seguridad y la capacidad inmunógena de tres lotes de estabilidad y un lote de dosis alta de rVSV-ZEBOV-GP (vacuna contra el virus del Ébola v920) en adultos sanos" (nº EudraCT 2015-001658-14) se inicie en Septiembre de 2015.

Está previsto que se realice en diferentes países y que se recluten competitivamente 1125 sujetos sanos. Los tres países de Europa son España, Reino Unido y Dinamarca.

En España, el centro en el que se realizará el ensayo es el Hospital Universitario La Paz, ubicado en Madrid.

Se estima en 10 meses la duración del ensayo, desde la firma del consentimiento informado por el primer sujeto hasta la última llamada telefónica o visita del último sujeto.

Durante el día de selección/aleatorización, cada sujeto recibirá una única dosis de la vacuna, cuya dosis depende del grupo de aleatorización del estudio al que se le asigne, y que incluye un grupo placebo. (Ver Anexo 6 Lotes de vacuna, para obtener información más detallada). Los sujetos son estrechamente monitorizados durante 42 días y se les somete a seguimiento hasta los 6 meses después de la vacunación.

Las vacunas se envían congeladas y son almacenadas en una zona de acceso restringido de acuerdo a las indicaciones del manual de farmacia. La preparación de la vacuna es un simple proceso de descongelación del vial durante 15-30 minutos en una cabina de flujo vertical y su transferencia a una jeringa para su administración. El uso de una cabina de flujo de esterilización apropiada, el etiquetado de los materiales que contienen OMG y la eliminación de material excedente se realizará de acuerdo con los requisitos de clasificación de OGM de BSL-II. La vacuna se administra mediante inyección intramuscular (1 mL) en el músculo deltoides.

Los sujetos sanos se asignan aleatoriamente a un grupo de tratamiento o placebo y reciben una dosis única de la vacuna de uno de los tres lotes de estabilidad rVSVΔG-ZEBOV GP, o bien de la dosis alta de rVSVΔG-ZEBOV GP o placebo (para más detalles ver Anexo 4 del Protocolo Clínico y Anexo 5 del Manual de farmacia).

Como se mencionó anteriormente, en la actualidad hay ocho ensayos clínicos con esta vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP / BPSC-1001 / V920 en curso en diferentes países. Por lo tanto se tiene información sobre la viremia y el perfil de diseminación del vector en humanos.

En términos generales la vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP es una vacuna viva atenuada por lo que la presencia de viremia es esperable tras la vacunación. Se ha observado una viremia transitoria en los sujetos en los días 1-3 tras la vacunación a niveles muy bajos en algunos sujetos tratados.

El número medio de copias de la vacuna por mL de plasma fue de 328 (rango entre <30 a 625). El ratio de equivalentes genómicos por unidades de infección es de aproximadamente ~100:1 en el ensayo de PCR, por lo que la cantidad de virus es mínima. Los intentos de aislar el virus infeccioso en alícuotas de plasma con los niveles más altos de ARN no tuvieron éxito, lo que indica que el riesgo de transmisión por sangre o excreciones es mínimo (para más detalles ver Anexo 1 Manual del Investigador).

En los estudios de fase I realizados en Estados Unidos se aisló una pequeña cantidad de virus en la orina y en la saliva de un pequeño número de pacientes en los primeros días tras la vacunación (Regules et al 2015). Sin embargo, este hecho no se ha observado en los ensayos en Fase I realizados en Europa y África (Agnandji et al 2015) por lo que se puede considerarse un evento poco frecuente.

El ensayo clínico que se pretende llevar a cabo se limita a un hospital en España y estará liderado por un equipo con una amplia experiencia en la infección del virus de Ébola en humanos. Además, los resultados obtenidos en tres ensayos clínicos internacionales con el mismo producto, demostraron un número muy limitado de virus en muestras de suero/plasma de voluntarios sanos y su dispersión es muy limitada, por lo que la probabilidad de que se produzcan efectos negativos se considera muy reducida. No obstante, el personal del hospital será entrenado para el manejo seguro de la vacuna, siguiendo las indicaciones correspondientes al manejo de OMG de BSL-II, e implementando las medidas de bioseguridad necesarias para minimizar la exposición accidental a la vacuna por parte del personal o su diseminación en el medio ambiente.

B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :

Viroide

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos

- insectos

- peces

- otro animal (especifique el phylum y la clase)

Otros, (especifíquense):

La sustancia activa o GMO del ensayo clínico propuesto, consiste en una vacuna que es un virus recombinante vivo atenuado que deriva del Virus de la estomatitis vesicular (VSV). Este virus se modifica mediante la delección de la glicoproteína de la envuelta y se sustituye por una glicoproteína de la envuelta del virus de Ébola- cepa Zaire Kikwit.

VSV es una molécula de ARN antisentido monocatenario que codifica 5 unidades transcripcionales: N (nucleoproteína), P (fosfoproteína), M (matriz), GP (glucoproteína), y L (polimerasa).

VSV pertenece a la familia Rhabdoviridae, género Vesiculovirus. Se trata de virus con forma de bala, cuyo material genérico es ARN antisentido de cadena sencilla que contiene 5 genes, uno de los cuales es el GP que codifica para la glicoproteína de la envuelta viral.

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Rhabdoviridae

ii) Género: Vesiculovirus

iii) Especie:

iv) Subespecie:

v) Cepa:

vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):

vii) Nombre vulgar: VSV

VSV causa enfermedad significativa en cerdos, vacas y caballos, que se manifiesta principalmente por la presencia de costras y vesículas en las membranas mucosas y en la piel, y cojera debido a la alteración de las bandas coronarias de la pezuña.

En la naturaleza, el virus se encuentra en los flebótomos y en roedores. También se transmite por contacto directo, probablemente a través de fluidos así como mecánicamente.

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:

Sí

No

No se sabe

b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:

i) Sí

En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:

Atlántico

Mediterráneo

Boreal

Alpino

Continental

Macaronésico

ii) No

iii) No se sabe

c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?

Sí

No

d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?

Sí

No

La estomatitis vesicular es endémica en México, América Central, en el norte de Sur América y al este de Brasil, así como en áreas limitadas en el sudeste de Estados Unidos. Hay brotes ocasionales en otras regiones, tanto al norte como al sur de las zonas endémicas.

La distribución geográfica varía con el virus. Se producen brotes de VSV-NJ y VSV-EN en América del Norte, Central y Suramérica. En los Estados Unidos, el VSV-NJ fue endémico en la región del Sureste, pero ahora es endémico solamente de la isla de Ossabaw, Georgia. VSV-IN no es endémico de Estados Unidos, pero los virus de reciente introducción a veces causan brotes. VSV-AV (Indiana-3) y el virus Cocal (Indiana-2) se han visto solamente en Sudamérica.

El virus es zoonótico y conduce a una enfermedad similar a la gripe en los seres humanos infectados. No existe inmunidad preexistente contra el virus VSV en los Estados Unidos, y el VSV no circula fuera del Hemisferio Occidental; por lo que no se espera una vacunación frente al VSV en Estados Unidos ni en África. Además, el gen GP del virus se sustituye en la vacuna minimizando la posibilidad del desarrollo de anticuerpos neutralizantes anti-VSV.

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

Otros , (especifíquense):

El virus de la estomatitis vesicular afecta principalmente a caballos, burros, mulas, vacas y cerdos. De forma ocasional, afecta a camélidos, ovejas y cabras de Suramérica. Se ha detectado el virus en sueros de muchos otros animales, incluyendo ciervo, antílopes, oveja, murciélagos, mapaches, zarigüeyas, linceos, osos, coyotes, zorros, perros, primates no humanos, conejos, roedores, pavos y patos. Además, se ha encontrado en animales utilizados en experimentación, como cobayas, hámsters, ratones, hurones y pollos, que han sido infectados experimentalmente. Los seres humanos también son susceptibles. Los reservorios y huéspedes anfitriones del virus VSV son actualmente desconocidos.

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual:

La transmisión de la estomatitis vesicular, y la importancia relativa de las diferentes rutas de transmisión no se conocen por completo. Parece que los insectos actúan como vectores e introducen el virus VSV en animales domésticos. Se especula igualmente que el virus VSV pueda infectar plantas de los pastos, llegando a los animales por esta vía.

Una vez que se ha introducido en un rebaño, la estomatitis vesicular puede propagarse de un animal a otro por contacto directo. La entrada del virus se realiza por la piel lesionada o las mucosas. Los animales infectados propagan el virus VSV en vesículas, saliva y en menor medida, en las secreciones nasales. En caballos infectados experimentalmente, se ha encontrado VSV en la saliva tanto si tenían lesiones orales como si no las presentaban. En cuanto a la presencia del virus en heces se ha detectado ocasionalmente en cerdos infectados experimentalmente, pero no se ha observado en caballos. No se ha detectado el virus VSV en leche. Los animales también pueden infectarse mediante alimentos, agua y máquinas de ordeño contaminadas. El virus es viable en la saliva durante 3-4 días. Sin embargo, se inactiva cuando se expone a la luz solar, por lo que no es viable durante largos períodos de tiempo en el medio ambiente, a excepción de lugares frescos y oscuros. Se ha demostrado experimentalmente la transmisión de la enfermedad por vía aérea, pero esta ruta no condujo a la observación de lesiones en la piel en la mayoría de las especies. VSV no parece atravesar la placenta o provocar seroconversión en feto.

Los humanos pueden infectarse por contacto con las lesiones o secreciones de los animales infectados, particularmente de las vesículas y la saliva. La transmisión aérea solamente se ha observado en condiciones experimentales. Es posible que se produzca transmisión del virus también a través de picaduras de insecto.

5.a) Técnicas de detección

Mediante pruebas serológicas en los días 0, 7 y 14 (o 14 y 35 después de la presencia de síntomas). Se utiliza la técnica ELISA o fijación del complemento. La confirmación se realiza mediante aislamiento del virus o mediante PCR.

5.b) Técnicas de identificación

Q-PCR del ARN viral.

6. Está clasificado el organismo receptor con arreglo a las normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente?

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

Este Virus de la estomatitis vesicular (VSV) ha sido utilizado ampliamente para estudiar la entrada del virus, la replicación y el ensamblamiento de las proteínas dado que presenta un amplio rango de hospedadores, y se replica con facilidad en una gran variedad de células derivadas de mamíferos o insectos.

Debe manejarse siguiendo las normas de bioseguridad BSL II [HHS publicación No. (CDC) 938395]. Ver información adjunta sobre el virus VSV (Anexo 2).

7. ¿Es el organismo receptor, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo

- a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

- b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE.

La estomatitis vesicular se caracteriza por la presencia de vesículas, pápulas, erosiones y úlceras; principalmente se localizan alrededor de la boca, pero también en los pies, las ubres y el prepucio. Produce salivación excesiva, que es a menudo el primer síntoma de la enfermedad. Un examen más detallado del afectado revela la presencia de ampollas características de este virus. Las vesículas varían mucho en tamaño. Algunas son pequeñas y otras pueden llegar a cubrir toda la superficie de la lengua. La rotura de las vesículas deriva en erosiones o úlceras, aunque éstas pueden aparecer antes de observar las vesículas. Se produce también una fiebre transitoria generalmente acompañando a las primeras lesiones. Las lesiones asociadas a la estomatitis vesicular son dolorosas pudiendo generar anorexia, rechazo a la bebida, y cojera. A menos que se produzcan infecciones bacterianas secundarias u otras complicaciones los animales se recuperan en aproximadamente dos o tres semanas.

El virus es zoonótico y conduce a una enfermedad similar a la gripe en los seres humanos infectados. Normalmente se transmite a humanos que tienen contacto directo con animales. El período de incubación es de 3 o 4 días y se manifiesta clínicamente durante 3 a 5 días con síntomas similares a una gripe. En casos muy raros, los seres humanos pueden manifestar vesículas en la orofaringe, en la mucosa nasal o a la piel. No se han reportado muertes de personas producidas por este virus, aunque se ha reportado un caso de encefalitis en un niño de 3 años secundaria a la infección de VSV-Indiana (Quiroz et al., 1988). En base a esta información, se considera que el riesgo de infección y afectación del sistema nervioso central secundaria al virus VSV es muy rara. En algunas zonas de la América tropical, se ha detectado una alta seroprevalencia de VSV sin enfermedad asociada (Cline, 1976), por lo que el ratio infección/enfermedad para este virus es alto.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

El período de incubación en los animales suele ser de dos a ocho días. Sin embargo, se han reportado periodos de incubación más largos y más cortos, siendo por tanto variable. Por el contrario, las lesiones o la fiebre se desarrollan durante los primeros 3 días en caballos y cerdos infectados experimentalmente.

El Virus VSV se puede transmitir a los seres humanos que entran en contacto directo con animales infectados. El período de incubación más común es de 3 a 4 días. La manifestación clínica consiste en síntomas gripales durante 3 a 5 días.

c) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado:

No aplica

c) Modo de reproducción

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

No se aplica

9. Capacidad de supervivencia

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo

(i) endosporas

(ii) quistes

iii) esclerocios

iv) esporas
asexuales(hongos)

v) esporas sexuales (hongos)

vi) huevos

vii) pupas

viii) larvas

(ix) otras (especifíquense)

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

El virus VSV es susceptible y por lo tanto inactivado por: (1) Autoclave sensible; (2) luz ultravioleta; (3) disolventes de lípidos; (4) 1-10% lejía (500-5000 ppm de hipoclorito de sodio), 70% etanol, 2% glutaraldehído, 2,5% fenol, 0,4% HCl, 2% carbonato de sodio, 4% hidróxido de sodio, 2% desinfectantes yodóforos.

10.a) Vías de diseminación

Las vías de transmisión de VSV son aerosoles, pinchazos, el contacto directo con abrasiones de la piel, el contacto con fluidos, con animales infectados, con moscas de arena o moscas negras. La piel lesionada y las mucosas son las vías de entrada del virus. Los animales infectados arrojan VSV a través de las vesículas, la saliva y en menor medida, con las secreciones nasales. Se observa transmisión en heces en animales infectados experimentalmente. Los animales también pueden ser infectados por la exposición a secreciones contaminadas, incluyendo alimentos, agua y máquinas de ordeño contaminadas. El virus es viable en la saliva durante 3-4 días. Sin embargo, se inactiva cuando se expone a la luz solar, por lo que no es viable durante largos períodos de tiempo en el medio ambiente, a excepción de lugares frescos y oscuros.

Se ha demostrado experimentalmente la transmisión de la enfermedad por vía aérea, pero esta ruta no condujo a la observación de lesiones en la piel en la mayoría de las especies. VSV no parece atravesar la placenta o provocar seroconversión en feto.

Los humanos pueden infectarse por contacto con las lesiones o secreciones de los animales infectados, particularmente de las vesículas y la saliva. La transmisión aérea solamente se ha observado en condiciones experimentales. Es posible que se produzca transmisión del virus también a través de picaduras de insecto.

10.b) Factores que afectan a la diseminación

Desconocidos

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental de las que ya se ha notificado la liberación en el país notificador (se darán los números de la notificación)

Según la información del promotor no hay notificación de liberación de OMG en la Unión Europea por el mismo notificador, aunque se han realizado ensayos clínicos de fase I por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Alemania y en Suiza. Es posible que la OMS haya gestionado la documentación relacionada, pero nunca ha sido presentada por Merck Sharp & Dohme Corp.

Por otro lado, en base a una búsqueda realizada en el “GMO Register of Deliberate Release and Placing on the EU Market of GMOs” de la página web de la JRC, arroja como resultado la publicación con fecha del 10 de Agosto de 2015 de un SNIFF sobre la vacuna contra el Ébola llamada VSV Δ G-ZEBOV para su uso en un ensayo Fase I. El código identificativo de este SNIFF es B/DE/14/2247.

En este momento y en referencia al ensayo en Fase III para el que se presenta esta solicitud, España es el primer país que está realizando la solicitud de liberación voluntaria de un OMG.

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

- i) Inserción de material genético
- ii) Eliminación de material genético
- iii) Sustitución de una base
- iv) Fusión celular
- v) Otro (especifíquese) sistema de reversión genética

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

La clonación del virus rVSV ZEBOV-GP se ha descrito en la literatura y consiste en una reversión genética que incluye el gen de la glicoproteína envoltente ZEBOV en el genoma de la cepa Indiana del virus estomatitis vesicular en sustitución de la glicoproteína de la envoltura fusogénica VSV-G (Properties of Replication-Competent Vesicular Stomatitis Virus Page 13 of 30 Vectors Expressing Glycoproteins of Filoviruses and Arenaviruses. Garbutt et al., JVirol 78(10):5458–5465, 2004).). El sistema de reversión genética se basa en 5 plásmidos

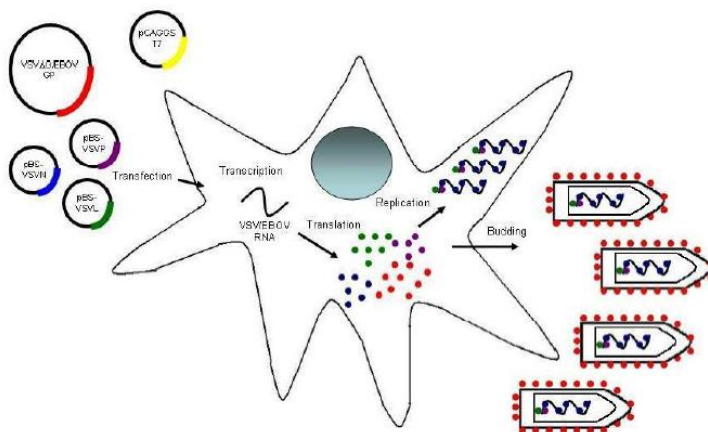
que contienen los genes de VSV y EBOV:

- pCAGGS-T7 (plásmido auxiliar que contiene el promotor T7)
- pBS-N (plásmido auxiliar que contiene el gen de la proteína N del VSV)
- pBS-L (plásmido auxiliar que contiene gen de la proteína L del VSV)
- pBS-P (plásmido auxiliar que contiene gen de la proteína P del VSV)
- XN2-ZEBOV VSV GP (plásmido que contiene el genoma completo VSV con el gen ZEBOV GP reemplazando el gen VSV GP)

Esta estrategia de ingeniería fue desarrollada por Lawson et al. (Recombinant vesicular stomatitis viruses from DNA PNAS (USA) 92:4477- 4481, 1995).

Todos los plásmidos se secuenciaron antes de su uso y se confirmó la presencia de la secuencia que codifica para el gen de la glicoproteína de la envoltura del virus obtenido.

El rVSV que expresa ZEBOV GP se obtiene de las células transfectadas con los plásmidos VSVΔG / EBOV GP y plásmidos auxiliares VSV, y tiene capacidad infectiva (Ver Anexo 1 como Manual del Investigador para información adicional).



3.a) ¿Se ha usado un vector en el proceso de modificación?

Sí

No

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

3.b) En caso afirmativo, ¿está presente el vector, total o parcialmente, en el organismo modificado?

Sí

No

En caso negativo, pase a la pregunta 5

La clonación de la rVSV ZEBOV-GP consiste en una reversión genética que sitúa el gen de la glicoproteína envolvente ZEBOV en el genoma de la cepa Indiana del virus de la estomatitis vesicular sustituyendo el gen que codifica para la glicoproteína de la envoltura fusogénica VSV-G.

4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente

a) Tipo de vector

plásmido

bacteriófago

virus

cósmido

Elemento de transposición

Otros (especifíquense):

b) Identidad del vector:

Virus de la estomatitis vesicular. VSV tiene ocho serotipos principales: Indiana, Nueva Jersey, Cocal, Alagoas, Isfahan, Chandipura, Maraba y Piry.

rVSV Δ G-ZEBOV GP / BPSC-1001 / V920 es un virus recombinante vivo atenuado que deriva de un único virus recombinante rVSV (11481 nt, cepa Indiana) al que se le ha insertado el gen ZEBOV GP de la cepa Kikwit, en vez de su gen para la glicoproteína VSV GP, que es eliminado.

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

El virus de la estomatitis vesicular afecta principalmente a caballos, burros, mulas, vacas y cerdos. De forma ocasional, afecta a camélidos, ovejas y cabras de Suramérica. Se ha detectado el virus en sueros de muchos otros animales, incluyendo ciervo, antílopes, oveja, murciélagos, mapaches, zarigüeyas, lince, osos, coyotes, zorros, perros, primates no humanos, conejos, roedores, pavos y patos. Además, se ha encontrado en animales utilizados en experimentación, como cobayas, hámsters, ratones, hurones y pollos, que han sido infectados experimentalmente. Los seres humanos también son susceptibles (a excepción de los virus Maraba y Cocal).

El principal reservorio es la mosca de la arena, aunque también roedores arborícolas y primates no humanos pueden albergar VSV. Los saltamontes también han sido considerados vehículos de VSV.

d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable

Sí

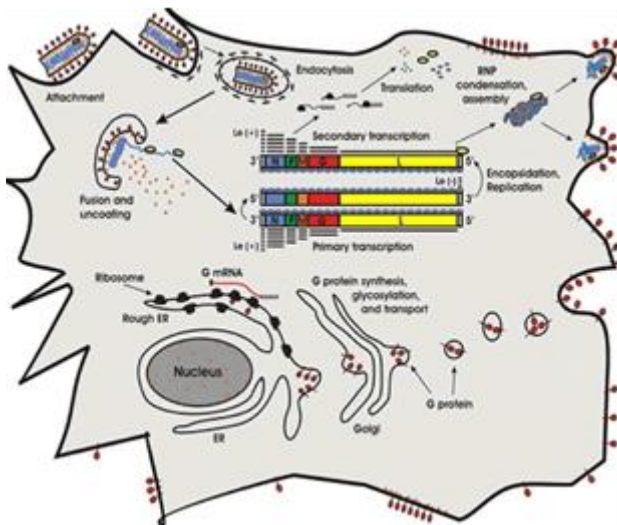
No

Resistencia a los antibióticos

Otras, (especifíquense)

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

e) Fragmentos constituyentes del vector



VSV pertenecen a la familia Rhabdoviridae, género Vesiculovirus. Son virus con forma de bala, de cadena sencilla, con ARN antisentido que contienen 5 genes virus de ARN uno de los cuales es el GP viral.

La figura describe la estructura del genoma y el ciclo viral cuando infecta una célula huésped.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especifíquense) reversión genética

rVSVΔG-ZEBOV GP es un virus vivo atenuado recombinante que consta de un único rVSV aislado (11.481 nt, cepa Indiana) con el gen ZEBOV GP, obtenido de la cepa Kikwit, reemplazando al gen VSV GP que es eliminado.

5. Si las repuestas a C. 3) a) y b) son negativas, ¿qué método se siguió en el proceso de modificación?

i) transformación

ii) microinyección

iii) macroencapsulación

iv) macroinyección

v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

El organismo final modificado genéticamente llamado rVSVΔG-ZEBOV GP es un virus recombinante vivo atenuado obtenido de un único rVSV (11.481 nt, cepa Indiana). aislado que sustituye su gen VSV GP por un gen exógeno. El gen exógeno es la proteína ZEBOV GP de la cepa Kikwit Ver Anexo 3 para más información.

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:

- La parte constituyente principal es el genoma completo de VSV, excepto el gen GP.
- El gen exógeno es la proteína ZEBOV GP de la cepa Kikwit del virus de Ébola

c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG

- El genoma completo del virus VSV, excepto el gen GP, como base para producir un virus VSV recombinante. El virus recombinante se recupera de células transfectadas con los plásmidos EBOV VSVΔG / GP y plásmidos auxiliares VSV, y tiene capacidad infectiva.
- El gen de la proteína ZEBOV GP procedente de una cepa Kikwit del virus de Ébola que proporcionará en el organismo modificado genéticamente la propiedad de producir la glucoproteína ZEBOV en un VSV quimérico que hará posible que el virus recombinante actúe como vacuna atenuada para la cepa Kikwit ZEBOV del virus de Ébola.

d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense): En el virus rVSV que expresa ZEBOV GP

e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?

Sí

No

En caso afirmativo , especifíquese:

D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante)

1. Indíquese si es:

Viroide

Virus ARN

Virus ADN

Bacteria

Hongo

Animal

- mamíferos
- insectos
- peces
- otro animal (especifique el phylum y la clase):

Otros (especifíquense)

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): -

ii) Familia (plantas): *Filoviridae*

iii) Género: *Ebolavirus*

iv) Especie: ZEBOV

v) Subespecie: -

vi) Cepa: Cepa Kikwit (11.481 nt, cepa Indiana)

vii) Cultivar/línea de reproducción: -

viii) Patovar: -

ix) Nombre vulgar: Ébola virus

3. ¿Es el organismo vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier otra forma?

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo, especifíquese

- (a) ¿para cuál de los organismos siguientes?
- | | |
|----------|-------------------------------------|
| humanos | <input checked="" type="checkbox"/> |
| animales | <input checked="" type="checkbox"/> |
| plantas | <input type="checkbox"/> |
| otros | <input type="checkbox"/> |

El virus de Ébola es un patógeno zoonótico. Varias especies de murciélagos de la fruta en África central y subsahariana han sido descritas como huéspedes intermediarios. La presencia de infección en murciélagos se ha detectado utilizando técnicas moleculares y serológicas. Los huéspedes finales son los seres humanos y los grandes simios, que se pueden infectar a través del contacto con murciélagos o a través de otros huéspedes finales. Se han descrito infecciones con el virus de Reston en cerdos en las islas Filipinas por lo que pueden existir otros huéspedes intermedios o amplificadores.

(b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:

Como se ha indicado anteriormente, este OMG (vacuna) carece de la VSV GP, el determinante viral para neurotropismo y patogenicidad del organismo progenitor del que deriva el OMG. Por lo tanto, el tropismo es dependiente de la proteína ZEBOV GP que sustituye las glicoproteínas externas del virus progenitor. Dicha sustitución modifica la dinámica de crecimiento siendo aproximadamente un 33% más lenta que en la cepa salvaje VSV en cultivos celulares Vero, lo que contribuye a su atenuación (Garbutt et al., 2004).

El virus Ébola ZEBOV comienza su ataque al unirse a los receptores del huésped a través de la glicoproteína (GP) peplómerica de superficie y es endocitado en macropinosomas en la célula huésped. Para penetrar en la célula, la membrana viral se fusiona con la membrana de la vesícula, y la nucleocápside se libera en el citoplasma. Una vez liberado, el ssARN genómico antisentido se usa como modelo para la síntesis (3'-5') de poliadenilados, ARNm monocistrónicos y, usando los ribosomas de la célula huésped, moléculas de ARNt, etc. El ARNm se traduce en proteínas virales individuales.

4. ¿Está clasificado el organismo donante con arreglo a normas comunitarias vigentes en relación con la protección de la salud humana y el medio ambiente como, por ejemplo, la Directiva 90/679/ CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo?

Sí

No

En caso afirmativo , especifíquese:

Es obligatorio un nivel IV de Bioseguridad para las prácticas y las instalaciones. Se trata de un agente peligroso y exótico que plantea un alto riesgo individual de infecciones de laboratorio transmitidas por aerosol, y causa una enfermedad grave incluso mortal en los humanos para los que no están disponibles vacunas u otros tratamientos.

5. ¿Intercambian los organismos donante y receptor material genético de forma natural?

Sí

No

No se sabe

Como es típico por los virus de ARN, el VSV y los virus de Ébola pueden mutar rápidamente, tanto en una persona durante la progresión de la enfermedad, como en el reservorio entre la población humana local. El nivel de mutación observado es de $2,0 \times 10^{-3}$ sustituciones por sitio y año para el virus de Ébola, por lo que es tan rápido como el de la gripe estacional. Los análisis genéticos han demostrado que algunas cepas de Ébola han mutado cientos de veces desde que se separaron de un virus ancestral hace unos diez años, pero hasta ahora no se si algunas de estas mutaciones han alterado propiedades importantes del virus.

No se conoce ningún mecanismo de intercambio natural de material genético entre el virus VSV parental y el organismo donante (virus de Ébola).

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que hayan sufrido algún cambio como resultado de la modificación genética

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese

El organismo modificado genéticamente final llamado rVSVΔG-ZEBOV GP es un virus recombinante vivo atenuado basado en la estructura completa de un único virus rVSV aislado en el que se sustituye su gen para la glicoproteína VSV GP por un gen exógeno.

Tanto VSV como rVSVΔG-ZEBOV GP son susceptibles y por lo tanto inactivados por: (1) Autoclave sensible; (2) luz ultravioleta; (3) disolventes de lípidos; (4) 1-10% lejía (500-5000 ppm de hipoclorito de sodio), 70% etanol, 2% glutaraldehído, 2,5% fenol, 0,4% HCl, 2% carbonato de sodio, 4% hidróxido de sodio, 2% desinfectantes yodóforos.

b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

rVSVΔG-ZEBOV GP es un virus recombinante vivo atenuado. Las bases para la atenuación del virus rVSVΔG-ZEBOV GP no han sido determinadas, pero probablemente se debe a una quimerización con la sustitución de la envuelta de GP nativa con un gen heterólogo. La replicación *in vitro* del quimérico rVSVΔG-ZEBOV GP es ligeramente más lenta que la cepa parental VSV.

c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

En la producción de rVSVΔG-ZEBOV GP, el gen VSV GP ha sido reemplazado por el gen EBOV GP. El VSV de tipo salvaje tiene un gran tropismo (Hastie et al., 2013), mientras que el rVSVΔG-ZEBOV GP tiene un diferente, y posiblemente más pequeño tropismo celular, más típico de ZEBOV.

Los hepatocitos, las células endoteliales, las células dendríticas, los monocitos y los macrófagos, todas las células que expresan las lectinas de tipo C, se consideran las células diana preferidas de los *filovirus* (Hoenen et al., 2006). Es posible que este tropismo un poco más restringido contribuya a la atenuación del virus en la vacuna, incluyendo la neurovirulencia ausente en los vectores de la vacuna que expresan la envuelta de GP del tipo salvaje VSVG.

d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?

Sí

No

No se sabe

Especifíquese:

rVSVΔG-ZEBOV GP es un virus recombinante vivo atenuado. Las bases para la atenuación del virus rVSVΔG-ZEBOV GP no han sido determinadas, pero probablemente se debe a una quimerización con la sustitución de la envuelta de GP nativa con un gen heterólogo.

La estomatitis vesicular (EV) es una enfermedad vesicular de los caballos, vacas y cerdos causada por el vesiculovirus de la familia *Rhabdoviridae*. Esta enfermedad es clínicamente indistinguible de la fiebre aftosa (FA), del exantema vesicular de los cerdos (VES), o de la enfermedad vesicular porcina (SVD), cuando los caballos no están afectados. Ovejas, cabras y muchas otras especies silvestres pueden ser infectados. Los seres humanos también son susceptibles. La enfermedad se limita a las Américas; sin embargo, se ha descrito anteriormente en Francia y en África del Sur.

El tratamiento con la vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP acaba de demostrar en ocho ensayos clínicos que las lesiones vesiculares de la piel que aparecen en las primeras 2 semanas después de la vacunación son una fuente potencial de infección vírica; se debe tener cuidado en evitar el contacto con tales lesiones. Para evitar la propagación del virus se deben cubrir las lesiones mediante el uso de un apósito u otros medios hasta la curación. Debido a la experiencia clínica limitada con rVSVΔG-ZEBOV GP, sólo es posible tener información en base al perfil de los acontecimientos adversos más comunes (para más información Anexo 1 o Manual del Investigador y el anexo 4 o Protocolo Clínico)

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

La vacuna ha sido fabricada por dos empresas privadas y el Departamento de Patógenos Especiales (SP) del Laboratorio Nacional de Microbiología (NML) de la Agencia de Salud Pública de Canadá (ASPC).

Los plásmidos utilizados en la fabricación se han producido en condiciones cGMP.

Durante la fabricación, se detectaron problemas de transfección de los plásmidos en las células Vero cuando éstas se cultivaban solas, por lo que se utilizaron cultivos celulares mixtos de HEK293 y células Vero en proporción 1:1 para obtener el virus rVSVΔG-ZEBOV GP. Tras su expresión en las células el virus es purificado mediante rondas secuenciales de diluciones límite en placa hasta obtener un único clon que se utiliza para generar el “Master Seed Virus”. Se conoce que este virus está libre de mutaciones en la secuencia original del plásmido que contiene el gen de EBOV GP. Cada lote de vacuna se testa mediante técnicas de biología molecular para asegurar la presencia del inserto Ébola GP en la vacuna. Su capacidad de

infectar células y producir la glicoproteína del virus de Ébola se confirma utilizando ensayos celulares y la técnica de Western blot.

Se están realizando ensayos de estabilidad para la vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP/BPSC-1001/V920 siguiendo las recomendaciones de las guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) para asegurar su estabilidad durante el transcurso de los ensayos clínicos. El producto terminado se ha testado durante 36 meses. La sustancia activa es estable a ≤ -60 °C durante un largo período de tiempo, y también es estable a 2-8 °C durante al menos 4 semanas. El producto terminado es estable tras su descongelación a 2-8°C y a temperatura ambiente durante un día. La vacuna debe, sin embargo, mantenerse preferentemente a 2-8°C después de la descongelación. Esto se demostró tanto en la formulación post-exposición (1×10^8 pfu/ml), así como en la preparación de la vacuna diluida que se ha utilizado en ensayos clínicos a 3×10^6 , 3×10^5 , 3×10^4 , y 3×10^3 pfu/mL. A 37°C el virus pierde la infectividad después de 2 horas.

3. ¿Es el OMG, vivo o muerto (incluidos sus productos extracelulares), apreciablemente patógeno o nocivo de cualquier forma?

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo:

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?

humanos

animales

plantas

otros

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II y en el inciso i) del punto 2 de la letra C de la sección II del anexo III A

La vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP está actualmente siendo investigada en ocho ensayos clínicos de fase I/Ib/II/III. El objetivo principal del programa de desarrollo clínico es registrar de la vacuna y reducir la epidemia del virus de Ébola en curso en África occidental. Se recomienda manipular la vacuna siguiendo las prácticas que aplican a OMG de BSL II y en las instalaciones apropiadas en todos los ensayos clínicos.

En la actualidad hay ocho ensayos clínicos de fase I/Ib BPSC-1001 en curso en los Estados Unidos, Canadá, Alemania, Suiza y dos países africanos no afectados por la epidemia de virus Ébola activo (Gabón y Kenya). En estos ensayos, más de 500 voluntarios recibieron V920 en dosis diferentes. V920 también está siendo estudiado en tres ensayos de seguridad y eficacia de Fase II/III del V920 en países afectados por el brote del virus Ébola (Liberia, Guinea y Sierra Leona). Está previsto que el presente ensayo clínico sea llevado a cabo por Merck Sharp & Dohme Corp. (filial de Merck & Co., Inc.) como promotor, en 3 países de la Comunidad Europea: España, Reino Unido y Dinamarca. España es el primer país en llevar a cabo el proceso de presentación de OGM de liberación voluntaria para el ensayo clínico de fase III. Como práctica de seguridad, el protocolo excluye los sujetos que tengan contacto cercano con mujeres embarazadas o lactantes y con sujetos con funciones inmunológicas alteradas.

Se ha demostrado que el tratamiento con la vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP produce lesiones vesiculares de la piel que aparecen en las primeras 2 semanas después de la vacunación, y que son una fuente potencial de infección vírica; se debe tener cuidado en evitar el contacto con tales lesiones. Para evitar la propagación del virus de deben cubrir las lesiones mediante el uso de un apósito u otros medios hasta la curación. Debido a la experiencia clínica limitada con rVSVΔG-ZEBOV GP, sólo es posible tener información en base al perfil de los acontecimientos adversos más comunes (para más información Anexo 1 o Manual del Investigador y el anexo 4 o Protocolo Clínico

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG en el medio ambiente:

Para detectar y cuantificar el virus recombinante rVSVΔG-ZEBOV GP específicamente en muestras humanas se ha desarrollado el método de qRT-PCR en tiempo real. El objetivo de la amplificación es dirigida a las secuencias de ARN ubicadas en el punto de unión de las secuencias ZEBOV GP y del vector VSV. De tal manera el método es específico para la vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP y no detecta los virus salvajes VSV o ZEBOV.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Para detectar y cuantificar el virus recombinante rVSVΔG-ZEBOV GP específicamente en muestras humanas se ha desarrollado el método de qRT-PCR en

tiempo real. El objetivo de la amplificación se dirige a las secuencias de ARN ubicadas en el punto de unión de las secuencias ZEBOV GP y del vector VSV. De tal manera el método es específico para la vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP y no detecta los virus salvajes VSV o ZEBOV.

F. Información sobre la liberación

1. Finalidad de la liberación (incluido todo beneficio ambiental potencial significativo esperado)

La vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP está actualmente siendo investigada en ocho ensayos clínicos de fase I/Ib/II/III. El objetivo principal del programa de desarrollo clínico es registrar de la vacuna y reducir la epidemia del virus de Ébola en curso en África occidental.

En la actualidad hay ocho ensayos clínicos de fase I/Ib BPSC-1001 en curso en los Estados Unidos, Canadá, Alemania, Suiza y en dos países africanos no afectados por la epidemia del virus del Ébola (Gabón y Kenya). En estos ensayos, más de 500 voluntarios han recibido rVSVΔG-ZEBOV GP en dosis variables. V920 también está siendo estudiado en tres ensayos de seguridad y eficacia de fase II/III de rVSVΔG-ZEBOV GP en los países afectados Ébola (Liberia, Guinea y Sierra Leona).

El presente ensayo clínico se llevará a cabo por Merck Sharp & Dohme Corp. (filial de Merck & Co., Inc.) como promotor, en 3 países de la Comunidad Europea: España, Reino Unido y Dinamarca. España es el primer país en llevar a cabo el proceso de presentación de OGM de liberación voluntaria para el ensayo clínico de fase III. Como práctica de seguridad, el protocolo excluye los sujetos que tengan contacto cercano con mujeres embarazadas o lactantes y con sujetos con funciones inmunológicas alteradas.

2. ¿Es diferente el lugar de liberación del hábitat natural o del ecosistema en el que se utiliza, se mantiene o se encuentra regularmente el organismo receptor o parental?

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

La vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP será administrada en un ensayo clínico internacional de fase III, unicentrico en España, cuyo único centro será el Hospital Universitario La Paz. El equipo clínico que lidera el ensayo clínico es experto en el manejo y control de la enfermedad del Ébola (liderado por el Dr. José Ramón Arribas). Ni el Ébola ni el VSV están normalmente presentes en Europa.

Las vacunas serán enviadas sin enmascaramiento; por lo tanto, un farmacéutico externo o personal cualificado del centro serán los responsables de mantener el ciego de los suministros clínicos. Los viales de vacunas congeladas serán enviados al centro en hielo seco. El placebo será enviado al centro por separado a temperatura ambiente. La vacuna/placebo del estudio se almacenará en una zona de acceso limitado. El centro cumplirá con sólo una de las dos opciones que aparecen a continuación: 1) Un congelador a -70° C con un dispositivo de control de temperatura para el almacenamiento tanto del suero como de una caja de seguridad no transparente para la vacuna del estudio; 2) Dos congeladores separados a -70° C con dispositivos de monitoreo de temperatura: uno para el almacenamiento del suero y el otro para el almacenamiento de la vacuna del estudio (para más detalles, ver el anexo 5 o Manual de Farmacia).

3. Información relativa a la liberación y a la zona circundante

- a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):

La vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP será administrada en un ensayo clínico internacional de fase III, unicentrico en España. El único centro será el Hospital Universitario La Paz (Madrid).

- b) Área del lugar (m^2): Hospital Universitario La Paz - IdiPAZ
(i) lugar real de la liberación (m^2): Unidad de Investigación Clínica Central
(ii) área de liberación más amplia (m^2): Unidad de Investigación Clínica Central

La vacuna será recibida y almacenada por el coordinador de la Unidad de Investigación Clínica Central en el Hospital Universitario La Paz - IdiPAZ.

La preparación de la vacuna para su administración al sujeto se realiza por un proceso muy simple: 1) los viales almacenados deben ser retirados del congelador y descongelados a temperatura ambiente en una cabina de flujo vertical; 2) Una vez que el vial se haya descongelado, debe ser agitado poniéndolo boca abajo suavemente varias veces antes de aspirar el contenido con una jeringa; 3) Una vez se haya preparado la jeringa, es preferible que la vacuna/placebo sea administrada al sujeto por el personal que sea externo al ciego. La preparación de la vacuna es un simple proceso de descongelación del contenido del vial durante 15-30 minutos en una cabina de flujo vertical y la carga de una jeringa. Es necesario una adecuada

cabina de esterilización de flujo, que el etiquetado de los materiales que contienen el OMG sea adecuado, y que los excedentes se eliminen de acuerdo con los requisitos de clasificación de OGM para BSL-II (para más detalles, véase el anexo 5 o Manual de Farmacia).

- c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:

No aplica

- d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:

Las lesiones vesiculares de la piel que aparecen en las primeras 2 semanas después de la vacunación son una fuente potencial de infección; se debe tener cuidado con el contacto. Para evitar la propagación del virus es necesario cubrir las lesiones con un apósito u otros medios hasta la curación. La dispersión del virus por las secreciones u orina es poco frecuente, en niveles bajos, y parece presentar riesgos mínimos de transmisión a otras personas. Debido al bajo nivel de viremia y otros factores, es altamente improbable que el virus de la vacuna pueda infectar o ser transmitido por artrópodos hematófagos, limitando el potencial riesgo de exposición a la ganadería.

El riesgo de infección o enfermedad en los animales domésticos es desconocido, pero teóricamente hay que tener en cuenta esta posibilidad debido a la naturaleza del virus VSV parental. Sin embargo, la transmisión es poco probable debido a los niveles mínimos de diseminación del virus por las vacunas humanas. Además, la enfermedad en los animales es poco probable debido a la naturaleza atenuada del virus. En un estudio en cerdos infectados experimentalmente con rVSVGZEBOV GP no se observó la enfermedad (DeWitt E et al., 2015).

4. Método y amplitud de la liberación

- a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse:

La vacuna se administra mediante inyección intramuscular en el músculo deltoides. Los sujetos sanos se aleatorizarán para recibir una dosis única de uno de los tres lotes de estabilidad de la vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP, de una dosis alta de la vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP o del placebo. La vacuna/placebo del estudio se administrará en la visita 1 para todos los sujetos. En esta visita, los sujetos recibirán una inyección intramuscular de 1,0 ml en el músculo deltoides del brazo no dominante, en un ángulo de 90° respecto al tejido muscular con una aguja lo suficientemente larga como para garantizar la administración IM de la vacuna/placebo del estudio.

Los viales de vacuna parcialmente o totalmente vacíos deben ser debidamente eliminados como residuos biológicos peligrosos (BSL-II). Los suministros clínicos afectados por una excursión térmica y que se consideran inaceptables para su uso futuro se devolverán al promotor o se eliminarán de acuerdo a los procedimientos del centro. En la última visita del último paciente (Last Patient Last Visit) y nunca más allá del final del estudio, el personal del centro devolverá todos los suministros clínicos no utilizados al promotor o los eliminarán de acuerdo a los procedimientos del centro. Cuando la eliminación y destrucción por parte del centro es adecuada, el investigador es el responsable de asegurarse que el procedimiento de eliminación/destrucción esté documentado.

La transmisión del virus de la vacuna parece presentar un riesgo mínimo, y en el caso de transmitirse mantendría su fenotipo atenuado. Pocos voluntarios vacunados sanos de los ocho ensayos clínicos en curso tuvieron niveles bajos de virus en la sangre durante un máximo de 2 semanas después de la vacunación. Como en el caso de otras vacunas de virus vivos, las personas vacunadas no deben donar sangre o plasma dentro de los 30 días después de la vacunación. Se debe tener cuidado para evitar el contacto directo con la sangre, por ejemplo, al compartir agujas u hojas de afeitar. Las lesiones vesiculares de la piel que aparecen en las primeras 2 semanas después de la vacunación son una fuente potencial de infección; se debe tener cuidado con el contacto. Para evitar la propagación del virus es necesario cubrir las lesiones con un apósito u otros medios hasta la curación. La dispersión del virus por las secreciones u orina es poco frecuente, en niveles bajos, y parece presentar riesgos mínimo de transmisión a otras personas. Debido al bajo nivel de viremia y otros factores, es altamente improbable que el virus de la vacuna pueda infectar o ser transmitido por artrópodos hematófagos. Además, como un protocolo de práctica de seguridad, se excluyen los sujetos en contacto directo con mujeres embarazadas o lactantes y con sujetos con funciones inmunológicas alteradas.

b) Duración de la operación:

El promotor estima alrededor de 10 meses para completar el ensayo en el centro, empezando con el primer sujeto que firme el consentimiento informado y finalizando con la última llamada telefónica o visita relacionadas con el estudio del último sujeto.

El día de selección/aleatorización cada sujeto recibirá una dosis única de uno de los cuatro grupos de la vacuna del estudio o de placebo. La vacuna se administra mediante inyección intramuscular en el músculo deltoides. Los sujetos sanos se aleatorizarán para recibir una dosis única de uno de los tres lotes de estabilidad, de la dosis alta de la vacuna o del placebo. La vacuna/placebo del estudio se administrará en la visita 1 para todos los sujetos. En esta visita, los sujetos recibirán una inyección intramuscular de 1,0 ml en el músculo deltoides del brazo no dominante, en un ángulo de 90° respecto al tejido muscular con una aguja lo suficientemente larga como para garantizar la administración IM de la vacuna/placebo del estudio.

En la visita 1, todos los sujetos se mantendrán en observación durante 30 minutos después de la vacunación para detectar reacciones de hipersensibilidad u otros

eventos adversos. Luego, cada sujeto será estrechamente monitorizado durante 42 días y el seguimiento a largo plazo se prolongará hasta 6 meses después de la vacunación.

- c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:

La vacuna/placebo del estudio se almacenará en una zona de acceso limitado. Todo el personal involucrado utilizará las mejores prácticas de bioseguridad durante el transporte, antes y después de la administración y en la eliminación.

En este estudio, como en los ocho ensayos previos que se están llevando a cabo por la WHO, el NIH, los CDC, etc., los sujetos sanos vacunados no se aislarán durante el ensayo. Como práctica de seguridad, el protocolo excluye los sujetos que tengan contacto cercano con mujeres embarazadas o lactantes y con sujetos con funciones inmunológicas alteradas.

5. Descripción resumida de las condiciones ambientales medias (clima, temperatura, etc.)

El tratamiento se realizará en una habitación independiente del hospital, en pacientes sanos y bajo condiciones ambientales controladas. El entorno receptor para posibles partículas diseminadas del vector son de forma más probable las aguas residuales y el aire ambiental.

6. Datos pertinentes sobre liberaciones anteriores del mismo OMG. si los hubiera, específicamente relacionados a las repercusiones potenciales de la liberación en el medio ambiente y la salud humana

La transmisión de la vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP parece presentar un riesgo mínimo, y en el caso de transmitirse mantendría su fenotipo atenuado. Pocos voluntarios sanos vacunados con la vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP tuvieron niveles bajos de virus en la sangre durante un máximo de 2 semanas después de la vacunación. Como en el caso de otras vacunas de virus vivos, las personas vacunadas no deben donar sangre o plasma dentro de los 30 días después de la vacunación. Se debe tener cuidado para evitar el contacto directo con la sangre, por ejemplo, al compartir agujas u hojas de afeitar. La dispersión del virus por las secreciones u orina es poco frecuente, en niveles bajos, y parece presentar riesgos mínimo de transmisión a otras personas. Debido al bajo nivel de viremia y otros factores, es altamente improbable que el virus de la vacuna pueda infectar o ser transmitido por artrópodos hematófagos.

El riesgo de infección o enfermedad en los animales domésticos es desconocido, pero teóricamente hay que tener en cuenta esta posibilidad debido a la naturaleza del virus VSV parental. Sin embargo, la transmisión es poco probable debido a los niveles mínimos de diseminación del virus por las vacunas humanas. Además, la

enfermedad en los animales es poco probable debido a la naturaleza atenuada del virus. En un estudio en cerdos infectados experimentalmente con rVSVGZEBOV GP no se observó la enfermedad (DeWitt E et al., 2015).

G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre este, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental

1. Nombre del organismo objeto de investigación (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales): Primate

ii) Familia (plantas): -

iii) Género: *Homo*

iv) Especie: *Homo sapiens*

v) Subespecies: -

vi) Cepa: -

vii) Cultivar/Línea de reproducción: -

viii) Patovar: -

ix) Nombre vulgar: humano

2. Mecanismo previsto y resultado de la interacción entre los OMG liberados y el organismo diana (si procede)

El objetivo principal del programa de desarrollo clínico es registrar la vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP y reducir la epidemia del virus Ébola que está en curso en África Occidental. El OMG genera una infección autolimitante seguida por una respuesta inmune adaptativa (anticuerpos y linfocitos T) contra el virus de Ébola.

El OGM será administrado en seres humanos sanos como una vacuna de Ébola con el objetivo principal de determinar si la vacunación con rVSVΔG-ZEBOV GP de

tres lotes de estabilidad independientes tiene una inmunogenicidad equivalente; además se evaluará la seguridad y tolerabilidad de la vacuna en los cuatro grupos de aleatorización del ensayo durante 42 días después de la vacunación.

3. Otras interacciones potencialmente significativas con otros organismos en el medio ambiente

Ninguna esperada

4. ¿Es probable que se dé una selección posterior a la liberación del OMG como, por ejemplo, una competencia mayor, un carácter más invasivo, etc.?

Sí

No X

No se sabe

Especifíquese:

Como se ha indicado anteriormente, el vector basado en el rVSV utilizado en esta vacuna carece de VSV GP, el determinante viral para neutrotropismo y patogenicidad (Marzi et al, 2011; Mire et al, 2012; Marzi et al, 2014). rVSV con el ZEBOV GP reemplazado tiene una dinámica de crecimiento un 33% más lenta que la cepa salvaje VSV en cultivos celulares Vero, lo que contribuye a su atenuación (Garbutt et al., 2004). El virus rVSVΔG-ZEBOV GP es apatógeno para los hámster, mientras que la cepa salvaje VSV es letal después de una inoculación periférica (Feldmann H., datos no publicados, 2014).

5. Tipos de ecosistemas a los que puede extenderse el OMG desde el lugar de liberación y en los cuales puede quedar establecido

Incluso en el caso de vertido en las aguas residuales, el virus sería destruido mediante las técnicas de tratamiento de aguas residuales (por ejemplo, la temperatura, la cloración). Sin embargo, los vertidos no son de esperar debido a los bajos volúmenes liberados.

6. Nombre completo de los organismos que no son el organismo diana, pero que (teniendo en cuenta la naturaleza del medio ambiente receptor) pueden sufrir accidentalmente daños importantes por la liberación del OMG

i) Orden y taxón superior (animales): -

ii) Familia (plantas): -

iii) Género: -

iv) Especie: -

v) Subespecie: -

vi) Cepa: -

vii) Cultivar/línea de reproducción: -

viii) Patovar -

ix) Nombre vulgar: -

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:

La transferencia horizontal de genes a bacteria es muy poco probable pero no puede ser excluida.

b) De otros organismos al OMG:

No es probable.

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

Ninguna ventaja o desventaja.

8. Referencias de los resultados pertinentes (si los hay) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG sobre su repercusión ecológica llevados a cabo en ambientes naturales simulados (por ejemplo, microcosmos, etc.)

Ningún resultado disponible. Es de esperar que la vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP sea degradada después de la administración en humanos por proteína endógena y las vías catabólicas de ADN. No se espera que el virus o el vector de ARN sean estables en las aguas residuales.

9. Posibles interacciones ambientalmente significativas con procesos biogeoquímicos (si son diferentes del organismo receptor o parental)

Ninguna

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

El ensayo clínico internacional que se realizará en diferentes países y que comenzará en Septiembre de 2015 tiene planificado el reclutamiento competitivo de 1.125 sujetos. Los tres países europeos son España, Reino Unido y Dinamarca. En España

el ensayo se realizará en el Hospital la Paz, situado en Madrid. El promotor ha estimado en 10 meses la duración del ensayo desde la firma del primer consentimiento informado hasta la última llamada telefónica o visita del último paciente.

El manejo de la medicación del ensayo se compone de tres fases:

- 1) Las vacunas se envían sin enmascaramiento y con monitorización de temperatura. Se almacenan en el centro en un congelador de -70°C situado en una zona de acceso limitado.
- 2) La preparación de las vacunas consiste en una descongelación de los viales durante 15-30 minutos en una cabina de flujo vertical, tras la cual se cargan en jeringa. Es necesario utilizar una cabina de esterilización adecuada, etiquetar todos los materiales que contienen GMO adecuadamente y eliminar el material sobrante siguiendo los requerimientos que se aconsejan para los GMO clasificados con un nivel de Bioseguridad II (BSL-II). La vacuna se administra mediante una inyección intramuscular (1 mL) en el músculo deltoides. Los pacientes reciben una sola dosis dependiente del grupo de aleatorización al que pertenezcan que puede ser uno de los tres lotes de estabilidad, la dosis alta, o el placebo. En la visita 1, que es cuando reciben la vacuna, todos los sujetos permanecerán en observación durante 30 minutos tras su vacunación con el fin de vigilar la aparición de síntomas de hipersensibilidad a la vacuna y otros eventos adversos.
- 3) La eliminación del virus en las secreciones corporales o la orina es infrecuente, y si se producen son a un nivel bajo, poseyendo aparentemente un nivel de riesgo bajo de transmisión a otras personas. Las muestras de suero para investigaciones futuras se obtendrán de los participantes del ensayo en tres momentos: visita 1 (día 1), visita 2 (día 28) y visita 4 (mes 6).

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

La transmisión de la vacuna presenta un riesgo mínimo, y en caso de que se transmita se trata de un fenotipo atenuado. Pocos voluntarios sanos que han sido vacunados con rVSVΔG-ZEBOV GP en los 8 ensayos clínicos que están en marcha tienen niveles bajos del virus en sangre en las 2 semanas siguientes a la vacunación. Se debe tener cuidado con el contacto directo con la sangre de los individuos vacunados, evitando compartir jeringas o hojas de afeitar.

La presencia del virus en las secreciones y en la orina es muy infrecuente, y si se produce es a niveles bajos, presentando aparentemente un riesgo bajo de transmisión a otros individuos. Debido al nivel bajo de viremia y al resto de factores ya descritos, es muy poco probable que el virus vacunal pueda infectar o ser transmitido por artrópodos hematófagos. Las muestras de sangres que se obtienen de los voluntarios sanos se extraen en la visita 1 (día 1), visita 2 (día 28) y visita 4 (mes 6).

El riesgo de infección o enfermedad en los animales domésticos es desconocido, pero es un aspecto a considerar teóricamente debido a la naturaleza del virus VSV. Sin embargo, y teniendo en cuenta los niveles bajos de viremia de los individuos tratados, y que se trata de un virus atenuado, es poco probable que se produzca una transmisión a animales. En un estudio realizado en cerdos infectados experimentalmente con rVSVGZEBOV GP no se observó enfermedad (DeWitt E et al. 2015, Anexo 7).

3. Métodos de detección de la transferencia del material genético donado del OMG a otros organismos

Esta sección no aplica para esta solicitud.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

El área de monitorización es la correspondiente al Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Unidad Central de Investigación Clínica.

5. Duración del seguimiento

El promotor del ensayo estima en 10 meses la duración del ensayo, desde la firma del primer consentimiento informado del primer sujeto hasta la última llamada telefónica o última visita del último sujeto participante en el ensayo.

El período propuesto de liberación voluntaria es desde Septiembre de 2015 hasta Julio de 2016.

6. Frecuencia del seguimiento

En la visita 1 los pacientes permanecen en observación tras la administración de la vacuna, y durante 30 minutos con el fin de detectar potenciales síntomas de hipersensibilidad a la vacuna u otros eventos adversos. Todos los sujetos del ensayo son seguidos durante 4 visitas planificadas a los 28 días tras la administración de la vacuna, a los 42 días, a los 3 meses y a los 6 meses en el Hospital Universitario de la Paz, por parte del equipo del investigador principal, el Doctor Jose Ramón Arribas.

Se obtendrán muestras de suero de los pacientes para futuras investigaciones en las visitas 1 (día1), visita 2 (día 28) y visita 4 (6 meses).

I. Información sobre el tratamiento posliberación y el tratamiento de residuos

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

La descontaminación con desinfectantes virucidas de acuerdo con las guías de bioseguridad BSL-II.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Todo el equipamiento utilizado durante el procedimiento debe ser eliminado de acuerdo a los procedimientos de bioseguridad o descontaminados con agentes virucidas siguiendo el plan de gestión de residuos de los procedimientos de bioseguridad locales BSL-II.

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Los viales vacíos y usados y los componentes del sistema de administración (aguja y jeringa), gasas y los equipos de protección personal, así como los componentes usados para recoger las muestras de fluidos después de la administración.

3(b) Tratamiento de residuos

Los componentes de administración de la vacuna se eliminan siguiendo las instrucciones habituales de eliminación de residuos con riesgo biológico. Cualquier otro instrumental o material utilizado durante la administración o la recolección de fluidos corporales se eliminan siguiendo las normas de bioseguridad de la institución.

Los materiales no desechables se limpiarán utilizando desinfectantes químicos con actividad virucida y luego se esterilizarán por autoclave de acuerdo a las prácticas habituales de la institución.

J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia

1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o de los OMG en caso de dispersión imprevista

La vacuna rVSVΔG-ZEBOV GP se prepara en la Unidad de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. La preparación de la vacuna consiste en un proceso de descongelación de viales durante 15-30 minutos en una cabina de flujo laminar vertical y su transferencia a la jeringa para administrarla. Es necesario utilizar una cabina de flujo adecuada, etiquetar los materiales que contienen GMO y eliminar los materiales sobrantes de acuerdo a los requerimientos que aplican a organismos GMOs. La vacuna se administra por vía intramuscular, inyectando 1 mL de la misma en el músculo deltoides. Los sujetos participantes recibirán una dosis única de la vacuna, cuya dosis depende del grupo de aleatorización, que puede ser

uno de los tres lotes que se están utilizando para los ensayos de estabilidad, una dosis alta o un placebo.

En caso de derrame accidental, se delimitará el área afectada con material absorbente, y descontaminará utilizando desinfectantes apropiados. En caso de herida, la zona afectada se desinfectará de acuerdo a los procedimientos de bioseguridad BSL-II.

2. Métodos de eliminación del OMG o de los OMG de las áreas potencialmente afectadas

Los equipos de protección y los derrames accidentales se cubrirán con papel absorbente. Se aplicará desinfectantes como hipoclorito 1%. Los derrames se limpiarán comentando por el perímetro exterior y hacia el centro. Se dejará actuar el desinfectante durante 30 minutos en la zona del derrame antes de limpiar completamente el área afectada.

3. Métodos de eliminación o saneamiento de plantas, animales, suelos, etc. que pudieran ser expuestos al organismo durante la dispersión o después de la misma

No aplica.

4. Planes de protección de la salud humana y del medio ambiente en caso de que se produzca un efecto no deseable

No se espera que se produzcan efectos no deseables, pero en caso de que se produzcan la vacuna se pondrá en cuarentena hasta que el efecto no deseable se haya evaluado y se hayan puesto en práctica las medidas cautelares de mitigación del riesgo. Las áreas e instalaciones que se hayan utilizado para administrar el producto deben ser limpiadas y descontaminadas utilizando un agente virucida.