

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/23/04
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	25 de abril de 2023
d) Título del proyecto:	Ensayo en fase I/II para evaluar la seguridad, la inmunogenicidad y la respuesta del PSA al agente inmunoterapéutico VTP-850 para cáncer de próstata en hombres con recidiva bioquímica tras un tratamiento local definitivo contra el cáncer de próstata
e) Período propuesto para la liberación:	junio de 2023-junio de 2025

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	Vaccitech (UK) Ltd
-------------------------------------	--------------------

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:	
	Viroide <input type="checkbox"/>
	Virus ARN <input type="checkbox"/>
	Virus ADN <input checked="" 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 filo y la clase
Otro, especifíquese (reino, filo y clase)		
b) Identidad del OMG (género y especie)		
<u>ChAdOx1-PCAQ</u>		
Género: Mastadenovirus		
Especie: adenovirus de chimpancé serogrupo E		
<u>MVA-PCAQ</u>		
Género: Ortopoxvirus		
Especie: virus de la vaccinia		

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

ChAdOx1-PCAQ

La probabilidad de reversión de ChAdOx1 es insignificante, ya que para que se produzca la recombinación homóloga sería necesaria la colocalización con un adenovirus de tipo natural, pero los homólogos de ChAdOx1 solo circulan en chimpancés. Además, la probabilidad de recombinación con un adenovirus humano de tipo natural es insignificante, ya que no hay suficiente homología de la secuencia de ADN en la región E1 para permitir que se produzca este acontecimiento.

La estructura genética de ChAdOx1-PCAQ se verifica en diferentes etapas del proceso de producción para mostrar la integridad del vector y la identidad del inserto. Todos los análisis de caracterización genética de los productos analizados mostraron conformidad con las secuencias teóricas.

Uno de los factores que pueden afectar a la estabilidad genética es la aparición de adenovirus competentes para la replicación (ACR) durante el proceso de fabricación. Podría producirse la formación de ACR a partir de la recombinación homóloga entre el vector viral ChAdOx1 y la región de inserción PCAQ de la célula de producción. Aunque el riesgo de que se produzca este evento se considera muy bajo, el material ChAdOx1-PCAQ se somete a pruebas para detectar la presencia de ACR mediante un ensayo bien establecido (especificación: $<1 \text{ ACR} / 3 \times 10^{10} \text{ vp}$). La confirmación de la ausencia de RCA es una prueba de liberación del principio activo (PA) y se ha demostrado en los lotes de ChAdOx1-PCAQ y en todos los demás materiales de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) de la plataforma ChAdOx1 fabricados hasta la fecha.

La estabilidad genética del vector viral MVA-PCAQ ha sido evaluada y demostrada mediante pruebas analíticas realizadas a lo largo del desarrollo, desde la semilla primaria del virus (primary virus seed, PVS), hasta la semilla maestra del virus (master virus seed, MVS), y en diferentes etapas durante la fabricación del material clínico. Las medidas analíticas incluyen la determinación del título infeccioso en cultivo celular permisivo, la secuenciación del ADN del transgén, el análisis de restricción y las pruebas de identidad y pureza mediante amplificación por PCR de secuencias diana especificadas. La estabilidad genética de MVA-PCAQ ha sido confirmada por secuenciación del genoma completo tras 10 pases virales en cultivo celular. En resumen, los análisis realizados en diferentes etapas del proceso de producción proporcionan una verificación fenotípica y genotípica de la estabilidad genética del vector viral clínico (MVA-PCAQ) en comparación con los patrones de referencia.

La probabilidad de reversión del vector MVA al virus parental (virus Vaccinia corioalantoidea de Ankara, CVA) es altamente improbable, ya que no se conoce ningún poxvirus capaz de complementar al MVA para generar un virus competente para la replicación; además, el extenso pasaje en fibroblastos de embrión de pollo (CEF) ha resultado en la pérdida de aproximadamente el 15 % (30 kbp) de la información genética original del virus parental CVA. Nunca se ha documentado la reversión espontánea de MVA a virus CVA de replicación competente, a pesar del amplio uso de MVA como vector viral.

--

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 <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: IT	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: - Número de la notificación:	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo: - Estado miembro de la notificación: - - Número de la notificación:	

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

<p>PCA001 es un ensayo clínico PEH que se llevará a cabo solo en centros de estudio clínico específicos. El OMG solo será aplicado por personal de los centros del estudio que esté específicamente capacitado en la manipulación de estos OMG desde su recepción en los centros hasta su eliminación. Una vez administrado a los participantes del ensayo en los centros, no se espera ninguna liberación adicional (p. ej., mediante diseminación). Las siguientes características indican que es muy poco probable que el ensayo clínico tenga algún impacto en otros seres humanos, flora o fauna, ya sea cerca o lejos de donde se administra el OMG:</p> <ul style="list-style-type: none">○ <i>Ausencia de virus competentes para la replicación y homólogos:</i><ul style="list-style-type: none">- ChAdOx1-PCAQ es incapaz de replicarse fuera de una célula huésped, ya que está modificado genéticamente para ser incompetente para la replicación; asimismo, es no integrativo y carece de capacidad para entrar en el genoma celular.- Para que se produjera una recombinación homóloga, sería necesaria la localización conjunta de ChAdOx1 y un adenovirus de chimpancé de tipo natural; este último solo circula en chimpancés

que no son nativos de España; además, no hay suficiente homología de secuencias de ADN para que tenga lugar un evento de recombinación.

- MVA-PCAZ está altamente atenuado y su rango de huéspedes es muy limitado. No se replica en la mayoría de las células de mamíferos, incluidos los humanos. El segmento del transgén del antígeno PCAQ es incapaz de revertir el genotipo de replicación deficiente de MVA. Además, MVA es no integrativo y permanece exclusivamente en el citoplasma de la célula, fuera del núcleo.
- No se producirá una recombinación homóloga, ya que el virus Vaccinia parental ha dejado de existir y no hay virus de la viruela conocidos que puedan complementar el MVA. No se ha documentado nunca la reversión espontánea de MVA a un virus competente para la replicación, a pesar del amplio uso de MVA.

○ *Vía de administración en el estudio clínico:*

Se administrará a los participantes un pequeño volumen y título viral mediante inyección i.m., por lo que es poco probable que se escape del lugar de inyección tras la retirada de la aguja. Como precaución adicional, tras la inyección se limpia la zona con una toallita normal con alcohol, lo que inactivaría cualquier virus que se hubiera filtrado a la piel. A continuación, se coloca un apósito en el lugar de la inyección y el participante permanece en el centro del ensayo clínico durante al menos 30 minutos, momento en que se retira el apósito y el lugar de la inyección estará seco. Para la dosis i.v. de MVA-PCAZ, el puerto de acceso i.v. de la cánula se enjuaga con una solución de NaCl al 0,9 % tras la administración, por lo que el riesgo de diseminación por retroflujo del fármaco es insignificante.

○ *Biodistribución limitada y ausencia de diseminación:*

La biodistribución de un fármaco vectorizado víricamente viene determinada por el vector. Los resultados de los estudios preclínicos de otros fármacos que incorporan los vectores ChAdOx1 y MVA han mostrado una biodistribución extremadamente limitada, en que los fármacos permanecen en gran parte localizados en el lugar de la inyección y se eliminan en unas cuantas semanas. La ausencia de ADN viral en la sangre, la orina y las deposiciones indica que no se produce diseminación. No ha habido informes de diseminación en el uso clínico de los vectores ChAdOx1 y MVA. El vector ChAdOx1 está incluido en la vacuna contra la COVID-19 autorizada (Vaxzevria[®]) y el vector MVA está autorizado para la varicela y la viruela del mono (Jynneos[®]).

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:	
<u>En ChAdOx1Y25 y MVA, los organismos parentales son virus de ADN</u>	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input checked="" 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 filo y la clase)	
Otros (especifíquense) <input type="checkbox"/>	

2. Nombre

<u>El organismo parental de ChAdOx1 es ChAdY25</u>
i) Orden y taxón superior (animales): Adenoviridae
ii) Género: Mastadenovirus
iii) Especie: Adenovirus de simio
iv) Subespecie: Subgrupo E
v) Cepa: Serotipo Y25
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: ChAdY25

<u>El organismo parental de MVA es CVA (Vaccinia corioalantoidea de Ankara)</u>
i) Orden y taxón superior (animales): Poxviridae/Chordopoxviridae

ii) Género: Ortopoxvirus
iii) Especie: virus de la vaccinia
iv) Subespecie:
v) Cepa: Serotipo Chorioallantois Vaccinia virus Ankara patovar
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: CVA

3. Distribución geográfica del organismo

<u>ChAdY25 y CVA</u>	
a) Autóctono del país que notifica o establecido en él	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/>
b) Autóctono de otros países de la Comunidad o establecido en ellos:	
i) Sí	<input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indíquese el tipo de ecosistema en que se encuentra:	
Atlántico	<input type="checkbox"/>
Mediterráneo	<input type="checkbox"/>
Boreal	<input type="checkbox"/>
Alpino	<input type="checkbox"/>
Continental	<input type="checkbox"/>
Macaronésico	<input type="checkbox"/>
ii) No	<input checked="" type="checkbox"/>
iii) No se sabe	<input type="checkbox"/>
c) ¿Se usa frecuentemente en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
d) ¿Es frecuente su tenencia en el país que notifica?	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>

4. Hábitat natural del organismo

ChAdY25

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros, (especifíquense):

Los adenovirus tienen una distribución mundial. Los adenovirus de tipo natural se han detectado en aguas de todo el mundo, incluido aguas residuales, agua de los ríos, agua potable, océanos y piscinas. Los seres humanos y los animales son los reservorios naturales de los adenovirus de tipo natural. El huésped natural del adenovirus ChAdY25 es el chimpancé. El adenovirus parental no se encuentra en el ecosistema natural fuera de su huésped natural.

El receptor es un adenovirus de chimpancé incompetente para la replicación, modificado en el laboratorio. No se encuentra en ecosistemas naturales. Se cultiva en líneas celulares basadas en riñón embrionario humano (HEK-293) complementarias de E1 y dedicadas a la propagación de virus con deleciones de genes clave para la replicación, como el E1.

CVA

a) Si es un microorganismo:

Agua

Suelo, en libertad

Suelo, en simbiosis radiculares de plantas

En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas

En simbiosis con animales

Otros, (especifíquense):

El CVA ya no existe, desde la erradicación del virus de la viruela. El MVA es un virus vaccinia vivo atenuado con una gama de huéspedes extremadamente limitada. No se encuentra en ecosistemas naturales. Se replica bien en células aviares (fibroblastos de embrión de pollo o CEF) y de hámster bebé, pero mal en la mayoría de las células de mamíferos (Mayr, 1975; 1978; Drexler, 1998) y es incapaz de propagarse en células humanas normales.

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

No procede

5. a) Técnicas de detección

ChAdY25

Los adenovirus se detectan por PCR según secuencias genéricas de adenovirus de chimpancé o específicas para el serotipo Y25. También se pueden detectar con análisis de inmunocitoquímica utilizando anticuerpos anti-hexón.

MVA

La identidad del MVA puede confirmarse por PCR basándose en la ausencia de genes suprimidos del virus vaccinia de tipo natural específicos de la cepa MVA. La infectividad del virus MVA se mide por la media de 3 valoraciones independientes en fibroblastos de embrión de pollo. El título del virus se expresa en unidades formadoras de placas por mililitro (ufp/ml).

5. b) Técnicas de identificación

Según 5. a)

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:

MVA

El virus Vaccinia humano está clasificado como agente biológico de grupo 2 (BSL2) según la Directiva 200/54/CE. MVA no se ha clasificado según la directiva de la CEE; sin embargo, la mayoría de las autoridades competentes consideran que MVA pertenece al grupo de peligro BSL1, dado que se trata de una cepa altamente atenuada del virus Vaccinia que es deficiente para la replicación en las células humanas, muestra un rango de huéspedes para infectividad muy limitado, no es virulento en animales y no puede causar enfermedades humanas (Goosens, 2013).

ChAdY25

En términos de la clasificación de los posibles peligros, el adenovirus humano se considera un agente biológico de tipo 2, según la clasificación de la Comunidad Económica Europea (CEE) para la protección de los trabajadores con agentes biológicos (Directiva 2000/54/CE, 2000). La designación del grupo 2 se aplica a los agentes que pueden causar enfermedades humanas y pueden suponer un peligro para los trabajadores, que es poco probable que se propaguen a la comunidad y para los que suele disponerse de profilaxis o tratamiento eficaces. Sin embargo, muchos vectores adenovíricos como el organismo parental se han construido mediante la delección de la región E1 que codifica genes clave necesarios para la proliferación vírica. Son los genes de la región E1, los vectores adenovíricos son incapaces de producir infección en humanos.

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 A de la Directiva 201/18/CE.

ChAdY25

El adenovirus humano se considera un agente biológico del grupo 2 (BSL2) según la clasificación de la Comunidad Económica Europea para la protección de los trabajadores con agentes biológicos (Directiva 2000/54/CE). La designación del grupo 2 se aplica a los agentes que pueden causar enfermedades humanas y podrían suponer un peligro para los trabajadores, que es poco probable que se propaguen a la comunidad y para los que suele disponerse de profilaxis o tratamiento eficaces.

Los adenovirus humanos suelen causar infección asintomática en humanos, aunque también pueden provocar infecciones de las vías respiratorias, infecciones gastrointestinales y molestias o infecciones oculares de gravedad variable. Son más frecuentes en niños y en la población inmunodeprimida. La mayoría de la población es seropositiva para más de una subespecie de adenovirus y puede producir anticuerpos neutralizantes con rapidez.

Normalmente, el virus penetra por las vías respiratorias o los ojos mediante los aerosoles producidos por las personas infectadas. La mayoría de las infecciones son de carácter leve. Los adenovirus rara vez se integran en el genoma de las células anfitrionas y no persisten en los tejidos linfoides. Las infecciones por adenovirus en primates no humanos (PNH) también son predominantemente leves. El virus ChAdY25 parental no se ha caracterizado ampliamente, pero, en línea con otras especies de adenovirus E, no se prevé que sea tóxico o alergénico.

El vector recombinante ChAdOx1 receptor no se ha clasificado de acuerdo con la Directiva CE 2000/54/CE. Las autoridades competentes, como la Ejecutiva de Salud y Seguridad (Health & Safety Executive, HSE) del Reino Unido, han aceptado previamente el resultado de las evaluaciones de riesgo que clasifican ChAdOx1, y otros vectores ChAdOx, como peligro biológico de categoría de riesgo 1 (BSL1), ya que es una cepa de virus altamente atenuada que es incompetente para la replicación en células humanas y solo puede formar partículas infecciosas en células HEK293 complementadas con E1; es, por lo tanto, incapaz de causar infecciones o enfermedades humanas.

MVA

MVA está clasificado como nivel de seguridad biológica 1 debido a su patogenicidad limitada.

La respuesta inmunitaria que se genera tras la infección por el virus Vaccinia parental protege a las personas de la varicela; por este motivo, se utilizó como vacuna para la varicela. La infección por el virus Vaccinia es muy leve y normalmente asintomática en las personas sanas, pero puede causar un sarpullido leve y fiebre. No obstante, a veces hay algunas complicaciones y efectos secundarios y la posibilidad de que esto ocurra es significativamente alta en las personas inmunodeprimidas. En cambio, el MVA atenuado que se usó como vacuna contra la varicela en la década de 1970 y hasta el final de la campaña de erradicación en 120 000 personas no produjo ningún acontecimiento adverso grave. En la actualidad, MVA está autorizado como vacuna contra la varicela y la

viruela del mono en los EE. UU., Canadá y la UE (Imvanex®). No se sabe que MVA sea tóxico o alergénico.

MVA no supone riesgos de integración o activación de provirus latentes, ya que el vector está presente exclusivamente en el citoplasma. Es muy improbable que haya una diseminación significativa de partículas infecciosas fuera del lugar de inyección. El rango de huéspedes es muy limitado; el MVA solo se replica en un número restringido de líneas celulares (aviarias) y no se sabe que infecte productivamente ningún organismo más allá de la transducción de las células diana (es decir, no se producen virus descendientes tras la transducción).

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

ChAdY25

Se replica en chimpancés, aunque no se ha estudiado en más profundidad. Se da por supuesto que el tiempo de generación es similar al de otros adenovirus (ciclo de vida de 24-48 horas).

MVA

No procede. No se replica en ecosistemas naturales. MVA se replica bien en células aviarias (CEF) y de hámster bebé, pero mal en la mayoría de las células de mamíferos (Mayr, 1978; Drexler, 1998) y es incapaz de propagarse en células humanas normales.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que se liberará:

No se prevé que ChAdY25 se replique en el ecosistema en el que se libere el OMG (ChAdOx1-PCAQ), ya que no se sabe que ChAdY25 se replique en humanos.

Se esperaría que CVA (el virus parental de MVA) se replique en el ecosistema (es decir, en humanos) hasta cierto punto. La duración del ciclo de replicación de Vaccinia es de 1-2 días aproximadamente.

c) Vía de reproducción

No procede.

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

No procede.

9. Supervivencia

a) Capacidad para formar estructuras que mejoran la supervivencia o la latencia

i) endosporas

ii) quistes

iii) esclerocios

- iv) esporas asexuales (hongos)
- v) esporas sexuales (hongos)
- vi) huevos
- vii) pupas
- viii) larvas
- ix) otros, especifique

No aplicable para ChAdY25 y MVA

b) Factores relevantes que afectan a la supervivencia

ChAdY25

Los adenovirus pueden sobrevivir hasta 8 semanas en superficies ambientales a temperatura ambiente. Si bien los adenovirus son resistentes a los desinfectantes lipídicos porque carecen de envoltura, son inactivados por productos químicos habituales (p. ej., hipoclorito de sodio como dilución al 1-10 % de la lejía pura o alcohol etílico). El virus también es sensible a la inactivación por calor y a la esterilización en autoclave a 121 °C durante 15 minutos.

MVA

MVA tiene una alta estabilidad ambiental con una alta resistencia a la desecación de hasta 39 semanas a 6,7 % de humedad a 4 °C; también tiene una mayor tolerancia a la temperatura en comparación con otros virus (Goossens, 2013), pero puede ser inactivado mediante esterilización con vapor. El MVA no se replica en las células humanas y no ha habido informes de que otros fármacos vectorizados por MVA se distribuyan significativamente más allá del lugar de inyección cuando se administran por vía i.m. Los poxvirus tienen poca cantidad de lípidos en su envoltura, de modo que no son muy sensibles a los disolventes orgánicos; sin embargo, son bastante sensibles a diversos productos químicos, como el formaldehído, glutaraldehído, etanol e isopropanol (Verheurst, 2012).

El virus MVA no puede persistir durante largos periodos en el medio ambiente, ya que está muy atenuado y tiene un rango de hospedadores extremadamente restringido para la infectividad. No se replicará en la célula hospedadora humana a la que va dirigido, ya que el MVA no puede formar partículas virales completas y, por tanto, no puede formar las estructuras necesarias para sobrevivir salvo temporalmente en el interior del hospedador diana y en el medio ambiente.

10. a) Formas de diseminación

ChAdY25

Los adenovirus se transmiten eficazmente por contacto directo a través de aerosoles contaminados y gotas de agua, e indirectamente a través del contacto con objetos contaminados con secreciones respiratorias de un microorganismo

infectado. La dosis infecciosa mínima de adenovirus es de 150 unidades formadoras de placa (ufp) cuando se administra por vía intranasal. Los adenovirus también pueden diseminarse por vía fecal-oral.

MVA

Los virus vaccinia se diseminan a través de los excrementos, las lesiones cutáneas y la contaminación; sin embargo, no hay pruebas de que la vacuna se distribuya más allá del lugar de inyección a los órganos excretores; la distribución es notablemente limitada cuando se administra por vía i.m., lo que también elimina el desarrollo de lesiones cutáneas.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

En general, la dosis, la vía de administración, la formación de aerosoles y la proximidad de huéspedes susceptibles no infectados podrían afectar a la diseminación tanto de ChAdY25 como de MVA.

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental ya notificadas para su liberación en el país en el que se realiza la notificación (indique los números de notificación).

No se han producido liberaciones previas voluntarias de ChAdOx1-PCAQ y MVA-PCAQ en España. Sin embargo, se han producido liberaciones voluntarias previas de vacunas que contienen los vectores ChAdOx1:

B/ES/20/11

B/ES/18/20

B/ES/18/21

C. Información relativa a la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| i) inserción de material genético | <input checked="" type="checkbox"/> |
| ii) eliminación de material genético | <input checked="" type="checkbox"/> |
| iii) delección de material genético | <input type="checkbox"/> |
| iv) fusión celular | <input type="checkbox"/> |
| v) otros, especifique | |

2. Resultado previsto de la modificación genética

La modificación genética da lugar a la inserción de un casete de expresión para el antígeno PCAQ. Esto significa que el inmunogén PCAQ se expresa cuando los vectores transducen las células diana.

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Si la respuesta es no, pase directamente a la pregunta 5.	

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso negativo, pase a la pregunta 5	

4. Si ha contestado afirmativamente a la pregunta 3 b), aporte la información siguiente
No procede: no hay plásmidos en el OMG

a) Tipo de vector	
plásmido	<input type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
elemento transponible	<input type="checkbox"/>
otros, especifique:	
b) Identidad del vector:	
c) Rango de huéspedes del vector:	
d) Presencia en el vector de secuencias que proporcionan un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
otros, especifique	
e) Fragmentos constituyentes del vector	
f) Método para introducir el vector en el organismo receptor	

i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) electroporación	<input type="checkbox"/>
iii) macroinyección	<input type="checkbox"/>
iv) microinyección	<input type="checkbox"/>
v) infección	<input type="checkbox"/>
vi) otros, especifique	

5. Si la respuesta a la pregunta C. 3) a) y b) es no, ¿cuál fue el método utilizado en el proceso de modificación?

i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) microinyección	<input type="checkbox"/>
iii) microencapsulado	<input type="checkbox"/>
iv) macroinyección	<input type="checkbox"/>
v) otros, especifique ChAdOx1: recombinación <i>in vitro</i> MVA: transfección e infección	

6. Información sobre los fragmentos de inserción:

<p>a) Composición del fragmento de inserción:</p> <p><u>ChAdOx1-PCAQ y MVA-PCAQ</u></p> <p>El transgén expresado en ChAdOx1-PCAQ y MVA-PCAQ es una secuencia de antígeno sintético derivado de PSA humano (con el péptido señal N-terminal eliminado), PAP (con el péptido señal N-terminal eliminado), STEAP1 y 5T4 (con el péptido señal N-terminal eliminado) unidos mediante enlazadores de glicina (GGG[S/P]GGG) y un adyuvante molecular fusionado al N-terminal del antígeno.</p>
<p>b) Origen de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</p> <p>El casete de expresión del antígeno ChAdOx1-PCAQ consta de un promotor CMV (modificado para contener dos sitios TetO que permiten la represión de la transcripción del inmunógeno durante la producción del vector en la línea celular HEK-293TR que expresa el represor Tet [TetR]), la secuencia sintética del antígeno PCAQ y una secuencia de poliadenilación.</p> <p>El casete de expresión del antígeno MVA-PCAQ consta de un promotor F11, la secuencia sintética del antígeno PCAQ y una señal de terminación poxviral temprana (TTTTTAT).</p>

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

La secuencia de codificación de PCAQ se traduce en el inmunógeno PCAQ, que se espera induzca una sólida respuesta de células T específicas de antígeno que comprenda tanto células T CD4+ como CD8+.

Los promotores y las secuencias señal de poliA/terminación facilitan la expresión del inmunógeno PCAQ.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- otros, especifique:

Integrado en el locus E1 del vector viral (ChAdOx1), integrado en el locus F11 del vector MVA

e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función se desconocen?

Sí

No

Si la respuesta es sí, especificar:

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

1. Indique si es:

Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input checked="" type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> (especifique el filo y la clase):
Otro (especificar)	
ChAdOx1-PCAQ	
La secuencia del promotor del CMV se deriva del promotor inmediato temprano del citomegalovirus humano (CMV). La secuencia del inmunógeno PCAQ se deriva de las secuencias codificadoras de los genes humanos PSA, PAP, STEAP1 y 5T La secuencia poliA de la BGH se deriva del gen de la hormona de crecimiento bovina (bovine growth hormone, BGH)	
MVA-PCAQ	
El promotor F11 que impulsa la expresión del inmunógeno PCAQ es el promotor F11 endógeno que se encuentra en el genoma MVA La secuencia del inmunógeno PCAQ se deriva de las secuencias codificadoras de los genes humanos PSA, PAP, STEAP1 y 5T	

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo sapiens
v) Subespecie: Homo sapiens sapiens

vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Ser humano

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifique lo siguiente		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) ¿Están las secuencias donadas implicadas de algún modo en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Si la respuesta es afirmativa, aporte la información pertinente de acuerdo con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del anexo III A:		

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
Si la respuesta es sí, especificar:	

5. ¿El organismo donante y el receptor intercambian material genético de forma natural?

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
-----------------------------	--	-------------------------------------

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.

<p>a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese</p>
<p>b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?</p> <p>Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese El OMG ChAdOx1-PCAQ es incompetente para la replicación, excepto en condiciones de laboratorio especializadas; MVA-PCA es deficiente en la replicación en la mayoría de las especies de mamíferos, incluidos los humanos.</p>
<p>c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese</p>
<p>d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?</p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/> No se sabe <input type="checkbox"/></p> <p>Especifíquese</p>

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Véase la sección A.3. (c)

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Si la respuesta es sí, especificar:		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?		
humanos		<input type="checkbox"/>
animales		<input type="checkbox"/>
plantas		<input type="checkbox"/>
otros		<input type="checkbox"/>

- 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

ChAdOx1-PCAQ

ChAdOx1-PCAQ no puede replicarse. La incapacidad de replicarse a partir de las células transducidas originalmente impide que se propague a otras células, lo que cambia por completo la patogenicidad (Dicks, 2012).

MVA-PCAQ

El MVA no causa ninguna enfermedad o patología conocida en humanos. El MVA se utilizó como vacuna contra la viruela en los años setenta al final de la campaña de erradicación en 120 000 personas sin que se produjeran reacciones adversas graves. MVA-PCAQ conserva las mismas características de patogenicidad que MVA. Los efectos se limitan a los derivados de la transducción inicial de las células en el lugar de la inyección.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

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

Véase la parte b)

- b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

ChAdOx1-PCAQ

El vector viral ChAdOx1-PCAQ se identifica mediante técnicas estándar de biología molecular, como PCR o secuenciación del ADN.

MVA-PCAQ

Las pruebas de los vectores virales mediante ensayos basados en PCR y otros métodos aprobados se utilizan para diferenciar entre las cepas de MVA-PCAQ y las cepas de virus de tipo natural (MVA). También se utilizan para confirmar la identidad del vector específico de la vacuna vírica. Los criterios de liberación del MVA-PCAQ incluyen la confirmación de la especificidad de secuencia del vector y la ausencia de otros vectores contaminantes.

c) Información sobre la liberación

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

El objetivo del ensayo clínico propuesto PCA001 es evaluar la seguridad, inmunogenicidad y respuesta del PSA de VTP-850 (ChAdOx1-PCAQ y MVA-PCAQ) como inmunoterapéutico para el cáncer de próstata en hombres con recidiva bioquímica tras la terapia local definitiva para el cáncer de próstata

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 <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Si la respuesta es sí, especificar: <u>ChAdOx1</u> ChAdOx1 no existe de forma natural en el ecosistema. El huésped natural del adenovirus ChAdY25 parental de tipo natural es el chimpancé. ChAdY25 no se encuentra en el ecosistema natural fuera de su huésped natural. <u>MVA</u> MVA no existe de forma natural en el ecosistema; el virus CVA parental ya no existe.	

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

a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda): Hospital Universitari Vall d'Hebrón - Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO), Passeig de la Vall d'Hebrón, 119-129, Barcelona, 08035 Institut Catala d'Oncologia (ICO) - Hospital Duran i Reynals, Avinguda de la Gran Via de l'Hospitalet 199-203, Barcelona, 08907 Hospital Universitario 12 de Octubre (H12O), Avenida de Córdoba S/N, Madrid, 28041 Clínica Universidad de Navarra (CUN), Avenida Pío XII 36, Pamplona, Navarra, 31008 Clínica Universidad de Navarra, Madrid. Calle Marquesado de Santa Marta 1, Madrid, 28027 H. Fundación Díaz, Av. Reyes Católicos 2, planta 1, Madrid, 28040 H. Clínic Barcelona, Carrer de Villarroel 170, Barcelona, 08036
b) Tamaño del lugar (m ²): No procede i) Tamaño del lugar (m ²): ii) zona de liberación más amplia (m ²):
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede: no se considera posible ningún efecto sobre dichas áreas debido a este ensayo clínico. Incluso en el caso de que los OMG fueran liberados en dicha zona, las consecuencias serían nulas dada la contención biológica.

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

4. Método y cantidad de liberación

a. Cantidades totales de OMG que vayan a ser liberadas (máximo):

ChAdOx1-PCAQ: 100×10^{10} vp

MVA-PCAQ: 140×10^7 pfu

b. Duración de la operación:

Cada participante recibirá tres dosis del fármaco del estudio mediante inyección intravenosa o intramuscular (puede ofrecerse una dosis adicional de MVA-PCAQ si el investigador considera que es lo mejor para el participante): Las inyecciones intramusculares durarán unos pocos segundos y las inyecciones intravenosas (empuje lento) durarán 20 segundos; los participantes permanecerán en el centro de tratamiento durante al menos 30 minutos después de cada administración del fármaco del estudio. Los participantes en España regresarán al centro para un máximo de 15 visitas de seguimiento.

c. Métodos y procedimientos para evitar y/o reducir al mínimo la diseminación de los OMG fuera del lugar de la liberación:

Los OMG solo se utilizan en los centros de ensayo clínico específicos de España.

Toda la preparación (incluida la dilución de las dosis más bajas) y la administración la realizan profesionales sanitarios, que han recibido formación en la manipulación de estos OMG desde la recepción en los centros hasta la eliminación.

La preparación de las inyecciones se realiza dentro de una cabina de bioseguridad. Todas las inyecciones que se transporten a los participantes para su administración se acompañarán de un kit de derrames disponible en el mercado y todos los derrames se limpiarán de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) del centro del estudio. Todo el fármaco sobrante de los viales usados se colocará en recipientes para objetos cortopunzantes etiquetados y designados junto con las agujas y kits de dilución, y se eliminará como residuo biopeligroso.

Las inyecciones se administran por vía i.m. o i.v. en una única sala designada dentro del centro del ensayo clínico. El personal del estudio utilizará EPI, consistente en guantes, protección ocular y delantal o bata de laboratorio cuando manipule el OMG. Todos los EPI desechables se tratarán como residuos biopeligrosos. Otros materiales se enviarán para su limpieza en recipientes adecuados para materiales de riesgo biológico.

Después de la inyección i.m., el lugar de la inyección se limpiará con una toallita con alcohol estándar y, a continuación, se cubrirá con un apósito oclusivo estéril para absorber cualquier fuga a través del trayecto de la aguja; este se retirará aproximadamente 10 minutos después de la inyección y después se volverá a limpiar. El apósito se desechará como residuo biopeligroso.

Después de la inyección intravenosa, la vía de acceso i.v. del catéter se enjuaga con solución de NaCl al 0,9 % para que el riesgo de excreción por reflujo del PEI sea insignificante.

Cada participante permanecerá en la clínica durante al menos 30 minutos después de cada inyección.

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

No aplicable: todas las inyecciones tendrán lugar en los centros del ensayo clínico

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

No procede

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

1. Nombre del microorganismo diana (si procede)

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas): Hominidae
iii) Género: Homo
iv) Especie: sapiens
v) Subespecie: Homo sapiens sapiens
vi) Cepa:
vii) Cultivador/línea de cría:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Humano

2. Mecanismo previsto y resultado de la interacción entre los OGM liberados y el organismo objeto de la investigación (si procede)

Desarrollo de un nivel significativo de células T, dirigidas específicamente contra los cuatro antígenos del transgén PCAQ, que se mantienen a largo plazo.

3. Cualquier otra interacción potencialmente significativa con otros organismos del medio ambiente.

Ninguna

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 <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
-----------------------------	--	-------------------------------------

Aporte detalles:

ChAdOx1

Puesto que ChAdOx1 es incompetente para la replicación, tendrá una competitividad y una capacidad de invasión reducidas en comparación con el virus parental ChAdY25; además, los homólogos de ChAdOx1 solo circulan en los chimpancés, que no son autóctonos de España. La probabilidad de recombinación con un adenovirus humano de tipo natural es insignificante, ya que no hay suficiente homología de la secuencia de ADN en la región E1 para permitir que se produzca este acontecimiento.

MVA

El MVA es deficiente en cuanto a la replicación; tiene un rango de huéspedes muy limitado y no puede replicarse en células de mamíferos; el CVA parental ya no existe y no se conoce ningún poxvirus capaz de complementar al MVA para generar un virus de replicación competente y nunca se ha documentado la reversión espontánea del MVA a un virus de replicación competente; por lo tanto, es muy poco probable que MVA-PCAQ pueda desarrollarse.

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

La modificación genética de ChAdOx1-PCAQ lo ha hecho incompetente para la replicación y el MVA-PCAQ modificado no puede replicarse en células de mamífero. Además, las medidas de contención que se están aplicando en este ensayo clínico significan que es muy poco probable que cualquiera de las dos vacunas se libere en el ecosistema; tampoco pueden diseminarse desde el lugar de liberación. Tanto las vacunas como los inmunoterapéuticos vectorizados con MVA y ChAdOx1 se han utilizado en ensayos clínicos y los vectores son componentes de medicamentos autorizados; no se han notificado casos de diseminación más allá del lugar de liberación.

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

No procede

i) Orden y taxón superior (animales):

ii) Familia (plantas):

iii) Género:

iv) Especie:

v) Subespecie:

vi) Cepa:
vii) Cultivador/línea de cría:
viii) Patovar
ix) Nombre vulgar:

7. Probabilidad de intercambio genético in vivo

a) desde el OMG a otros organismos en el ecosistema de liberación: Muy improbable - véase G.3.
b) de otros organismos al OMG: La posibilidad de que ChAdOx1-PCAQ se convierta en un virus competente para la replicación debido a la co-localización con un adenovirus de tipo natural es insignificante, ya que no hay suficiente homología de secuencia de ADN en la región E1 para que esto ocurra.
c) consecuencias probables de la transferencia génica: Ninguna: tanto ChAdOx1-PCAQ como MVA-PCAQ no son patógenos

8. Aporte referencias a los resultados pertinentes (si están disponibles) de estudios sobre el comportamiento y las características del OMG y su impacto ecológico realizados en entornos naturales estimulados (por ejemplo, microcosmos, etc.).

Ninguna disponible

9. Posibles interacciones significativas desde el punto de vista ambiental con procesos biogeoquímicos (si son diferentes del receptor o microorganismo original)

No procede

e) Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

No habrá seguimiento para detectar la presencia de OMG en las muestras de los pacientes. No obstante, la inmunidad antígeno-específica se evaluará en muestras de sangre obtenidas de los pacientes.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No está previsto monitorizar los efectos del ecosistema durante la realización de este estudio. No se espera una biodistribución significativa del ninguno de los OMG, ya que tanto ChAdOx1-PCAQ como MVA-PCAQ se administrarán mediante inyección i.m. o i.v. en un entorno controlado, por lo que se prevé que la biodistribución/liberación de ADN no infeccioso sea insignificante y suponga un riesgo negligible para el medio ambiente.

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

No están previstos.
ChAdOx1-PCAQ es incompetente para la replicación y existe episódicamente en la célula huésped. MVA-PCAQ no puede replicarse en células de mamíferos y tiene un rango de huéspedes muy restringido. Existe en el citoplasma de la célula. Por lo tanto, no se espera que ninguna de las dos vacunas transfiera su genoma al huésped o a otras células.

4. Tamaño del área de monitorización (m²)

No procede.

5. Duración de la monitorización

No procede.

6. Frecuencia de la monitorización

No procede.

f) Información sobre tratamiento de desechos y posterior a la liberación y

1. Tratamiento del lugar después de la liberación

Los centros se someterán a una limpieza de acuerdo con los PNT del centro para OMG.

2. Tratamiento de los OMG después de la liberación

Los participantes permanecerán en el centro durante al menos 30 minutos después de la inyección, momento en el que los lugares de inyección estarán completamente secos.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Tras la preparación y administración de los fármacos mediante inyección intramuscular se generarán unos residuos mínimos. Consistirá únicamente en delantales, cartones, viales, hisopos, agujas, kits de dilución y jeringuillas. Las gafas de protección y las batas de laboratorio se limpiarán y se volverán a empaquetar de acuerdo con los PNT del centro.

- Para todos los participantes: un paquete de ChAdOx1-PCAQ (caja + vial) y dos paquetes de MVA-PCAQ (caja y vial) + tres jeringas + tres tapones Luer Lock + seis bolsas resellables + nueve toallitas con alcohol + tres apósitos estériles (uno si recibe MVA-PCAQ IV) + seis agujas (cuatro si recibe MVA-PCAQ IV).
- Por cada participante que reciba dosis que requieran dilución (por dosis): un vial de vidrio relleno de nitrógeno + una ampolla de solución salina + una jeringa adicional + dos jeringas adicionales + toallitas adicionales con alcohol.
- Para cada miembro del personal que manipule, prepare y administre medicamentos: EPI desechables.

3. (b) Tratamiento de residuos

Todos los residuos de OMG, incluidos los viales vacíos, serán destruidos por proveedores certificados. Antes de ser enviados para su destrucción, los cartones, viales, jeringuillas, agujas, apósitos y el contenido de los kits de dilución se depositarán en los correspondientes contenedores de riesgo biológico, al igual que todos los EPI desechables que lleven las personas que manipulen los medicamentos de cualquier forma:

- Recipientes para residuos blandos: cajas, apósitos, batas y guantes
- Recipientes para objetos cortopunzantes: viales, jeringas, agujas, kits de dilución

Todos los contenedores de riesgo biológico se etiquetarán como que contienen residuos de OMG y se transportarán fuera de las áreas clínicas antes de su destrucción **como residuo biopeligroso/clínico local.**

g) 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

Todo el personal recibirá formación sobre cómo tratar los derrames accidentales del OMG de acuerdo con los PNT del centro del estudio.

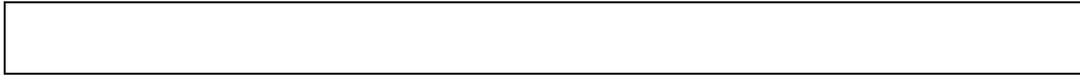
Los derrames accidentales se notificarán en consecuencia. El vertido y las zonas pertinentes también se limpiarán y controlarán de acuerdo con los PNT y el personal se quitará toda la ropa de protección y llevará a cabo los procedimientos de limpieza adecuados antes de abandonar la zona de vertido.

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

ChAdOx1-PCAQ y MVA-PCAQ se prepararán en un área específica dentro de la farmacia del centro y los derrames se descontaminarán mediante desinfectantes basados en el cloro. Tras la administración de ChAdOx1-PCAQ o MVA-PCAQ, el lugar de inyección se tapaná durante 10 minutos con un vendaje oclusivo estéril que luego se retirará y eliminará como residuo biopeligroso/clínico local. A continuación, se deja que el lugar de la inyección se seque antes de volver a limpiarlo con desinfectante. No se prevé que se produzca diseminación vírica.

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 se prevé ningún contacto con plantas, animales o suelo con ChAdOx1, ya que el participante saldrá del hospital con el lugar de la inyección seco y no se espera que se produzcan excreciones víricas, como se detalla en la Sección 7.



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

El ensayo clínico propuesto es un PEH para este tratamiento inmunoterapéutico heterólogo de estimulación primaria. Se reconoce que las reacciones anafilácticas a las vacunas y los inmunoterápicos son posibles. Todos los participantes permanecerán en observación en el centro del estudio durante al menos 30 minutos después de la inyección. Se dispondrá de los fármacos y equipos de reanimación necesarios para tratar las reacciones anafilácticas agudas y un médico formado para reconocer y tratar la anafilaxia estará presente en la clínica durante todo el procedimiento y durante el periodo de observación posterior a la inyección. Se llevará a cabo una evaluación de seguimiento de la seguridad 24-48 horas después de la inyección y se proporcionará a todos los participantes un número de contacto para que la clínica notifique cualquier posible efecto adverso que se produzca fuera de esta evaluación, con el fin de poder proporcionar cualquier tratamiento médico lo antes posible.

Se vigilarán otros efectos adversos según se detalla en la sección H.1.