PARTE 1 (DECISIÓN DEL CONSEJO 2002/813/EC)

PLANTILLA DE RESUMEN DE LA INFORMACIÓN SOBRE NOTIFICACIÓN DE DIFUSIÓN DE MICROORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE DISTINTOS DE LAS PLANTAS SUPERIORES DE CONFORMIDAD CON EL ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/EC

Para marcar una o varias posibilidades, ponga una cruz (x o X) en el espacio facilitado (.)

A. Información general

1. Detalles de la notificación

(a) Estado Miembro en el que se hace la notificación	España
(b) Número de notificación	B/ES/09/63
(c) Fecha de recepción de la notificación	16/04/2009
(d) Título del proyecto	

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, sobre la seguridad y tasa de respuesta de 3 dosis administradas por vía subcutánea de 5 x 107 ufp de RO5217790 en pacientes con alto grado de neoplasia intraepitelial cervical, de grado 2 ó 3, asociado con la infección por el VPH de alto riesgo.

- (e) Plazo propuesto para la difusión Desde .././.... hasta .././....

Los pacientes recibirán 3 inyecciones de 5x107 ufp de RO5217790 o de placebo con una semana de diferencia, es decir, los días 1, 8 y 15. Está previsto iniciar la difusión cuando se disponga de todas las aprobaciones administrativas

2. Organismo notificador

Promotor

*F. Hoffmann-La Roche, Ltd.
Bldg. 74, Grenzacherstrasse 124
4070 Basilea
Suiza*

Representante ante la UE

*Roche Registration Ltd.
6 Falcon Way-Shire Park
Welwyn Garden City AL7 1 TW
Reino Unido*

3. Caracterización del MMG

(a) Indique si el MMG es un/una:

viroide	(.)
Virus ARN	(.)
Virus ADN	(X)
Bacteria	(.)
Hongo	(.)
Animal	
- mamífero	(.)
- insecto	(.)
- pez	(.)
- otro animal	(.)

especifique el filo, clase ...

(b) Identidad del MMG (género y especie)

Vector de la viruela vacunoide recombinante no replicativo, formado por el genoma del virus de la viruela vacunoide de Ankara modificado (MVA) al que se le han insertado transgenes que codifican tres proteínas: las formas modificadas de las proteínas E6 y E7 (del E6 y del EA) y la citocina humana IL2 (hIL2).

(c) Estabilidad genética

Se ha diseñado un programa de estabilidad genética para evaluar la estabilidad genética de RO5217790 en varios pasos del proceso de producción: Pre Master Virus Seed 1 (PMVS1), Master Virus Seed (MVS), producto farmacéutico (PF) final y PF + 3 pases.

Se ha evaluado la estabilidad del genoma de RO5217790 en una serie de pruebas. Se evaluaron la expresión, la funcionalidad, la caracterización y las secuencias de nucleótidos de los insertos genéticos, y se hicieron pruebas de la formación de placas inmunitarias. RO5217790 conserva sus características previstas en 3 pases más que el pase necesario para la producción del material clínico.

4. ¿Está prevista la difusión del mismo MMG en algún otro país de la Comunidad (de conformidad con el Artículo 6(1)), por el mismo laboratorio notificador?

Sí (X) No (.)

En caso afirmativo, escriba el código del país *FR, DE, ES, FI, NL, BE*

5. ¿Se ha solicitado la difusión de este mismo MMG en algún otro lugar de la Comunidad, y por el mismo laboratorio notificador?

Sí (.) No (X)

En caso afirmativo:

- Estado Miembro responsable de la notificación
- Número de la notificación B/././...

Sírvase utilizar los siguientes códigos de países:

Austria AT; Bélgica BE; Alemania DE; Dinamarca DK; España ES; Finlandia FI; Francia FR; Reino Unido GB; Grecia GR; Irlanda IE; Islandia IS; Italia IT; Luxemburgo LU; Holanda NL; Noruega NO; Portugal PT; Suecia SE

6. ¿Se ha notificado la difusión o se ha comercializado fuera de la Comunidad este mismo MMG, ya sea por el mismo laboratorio notificador **o por otro**?

Sí (.) No (X)

En caso afirmativo:

- Estado Miembro responsable de la notificación ...
- Número de la notificación B/././...

7. Resumen de la posible repercusión ambiental de la difusión de los MMG.

La probabilidad de que RO5217790 se haga persistente y sea invasivo en hábitats naturales es muy baja por las siguientes razones:

- **No existe ningún poxvirus humano conocido capaz de complementar al MVA (progenitor de RO5217790) para generar un virus competente para la replicación.**
- **Nunca se ha documentado la reversión espontánea del MVA al virus de la viruela vacunoide (VV) competente para la replicación.**
- **RO5217790 es incapaz de producir partículas de vector de la progeñie en células humanas primarias; además, en estudios realizados con seres humanos, aparentemente RO5217790 permanece en el punto de inyección, puesto que no fue posible detectar por PCR un ADN vector en orina ni sangre de los pacientes (n=18). Basándose en estas consideraciones se considera improbable que se produzca una diseminación significativa de las partículas infecciosas.**

- B. **Información relacionada con el microorganismo receptor o con el microorganismo parental del que se deriva el MMG**

1. Caracterización del microorganismo receptor o parental:

(a) Indique si el microorganismo receptor o el parental es un/una:

(elija sólo uno)

- viroide (.)
- Virus ARN (.)
- Virus ADN (X)

Bacteria (.)
 Hongo (.)
 Animal
 - mamífero (.)
 - insecto (.)
 - pez (.)
 - otros animal (.)
 (especificar filo, clase) ...
 otros, especifique ...

2. Nombre
(i)	orden y/o taxón superior (para animales)	Poxviridae / Chordopoxvirinae
(ii)	género	Orthopoxvirus...
(iii)	especie	Virus de la viruela vacunoide
(iv)	subespecie	...
(v)	cepa	Virus de la viruela vacunoide de Ankara modificado
(vi)	patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.) ...	
(vii)	denominación común	MVA

3. Distribución geográfica del microorganismo

(a) Autóctono del país en el que se hace la notificación, o establecido o ese país:

Sí (.) No (X) Se ignora (.)

(b) Autóctono de otros países de la CE, o establecido en otros países de la CE:

(i) Sí (.)

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

Atlántico ..
 Mediterráneo ..
 Boreal ..
 Alpino ..
 Continental ..
 Macaronesia ..

(ii) No (X)

(iii) Se ignora (.)

(c) ¿Se usa con frecuencia en el país en el que se hace la notificación?

Sí (.) No (X)

(d) ¿Se conserva con frecuencia en el país en el que se hace la notificación?

Sí (.) No (X)

RO5217790 se encontrará en las dependencias de fabricación de Transgene y en los centros de distribución para ensayos clínicos.

4. Hábitat natural del organismo

(a) Si se trata de un microorganismo

agua (.)
suelo, vida libre (.)
suelo, asociado a sistemas de plantas y raíces (.)
asociado a sistemas de plantas de hoja/tronco (.)
otros, especificar

MVA no se encuentra en ecosistemas naturales. Sólo se encuentra en células. Crece bien en células de ave y BHK, pero es incapaz de propagarse en células humanas normales y en la mayor parte de las células de mamíferos evaluadas.

(b) Si se trata de un animal: hábitat natural o agroecosistema natural:

No procede

5. (a) Técnicas de detección

Véase 5 (b) Identificación

(c) Técnicas de identificación

La identidad del MVA se puede confirmar por PCR. Está basada en la presencia de la delección II de MVA, característica de la cepa MVA del virus de la viruela vacunoide.

6. El organismo receptor, ¿está clasificado según las normas comunitarias sobre protección de salud humana y/o del ambiente?

Sí (X) No (.)
En caso afirmativo, especifique

En Europa y en los Estados Unidos, la manipulación de MVA recombinante o de vectores derivados de MVA requiere un nivel de bioseguridad I cuando se utilizan en la consulta o en investigación, y depende de los países y de sus comités de bioseguridad.

Ejemplos de clasificaciones:

Comisión de bioseguridad francesa (Commission de Génie Génétique): Clase 2

NIH de los Estados Unidos: se recomienda Nivel de Bioseguridad 1

Clasificación ATCC de los Estados Unidos; Grupo de Riesgo 2

Clasificación suiza: Grupo de Riesgo 1, se recomienda Nivel de Bioseguridad 1

7. El organismo receptor, ¿es significativamente patógeno o nocivo de alguna forma (incluidos sus productos extracelulares), ya esté vivo o muerto?

Sí (.) No (X) Se ignora (.)

En caso afirmativo:

(a) Para cuáles de los siguientes organismos:

seres humanos (.)

animales (.)

plantas (.)

otros (.)

(b) facilite la información relevante que se especifica en Anexo IIA, punto II (A)(11)(d) de la Directiva 2001/18/EC

El MVA parental fue utilizado de forma segura para vacunar contra la viruela a más de 120.000 personas en Alemania en la década de los años 70; fue bien tolerado. Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia en pacientes que han recibido MVA por vía subcutánea son reacciones en el punto de inyección, cefalea, cansancio, malestar y fiebre.

MVA no representa un riesgo de integración o activación de provirus latentes, puesto que el vector se encuentra exclusivamente en el citoplasma.

8. Información relacionada con la reproducción

(a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

Irrelevante, porque MVA no se encuentra en ecosistemas naturales. Sólo se encuentra en células. Crece bien en células de ave y BHK, pero es incapaz de propagarse en células humanas normales y en la mayor parte de las células de mamíferos evaluadas.

(b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que se producirá la difusión:

Irrelevante

(c) Forma de reproducción: Sexual .. Asexual ..

Irrelevante

(d) Factores que afectan a la reproducción:

Irrelevante

9. Capacidad de supervivencia

(a) Capacidad de formar estructuras que fomenten la supervivencia y la dormancia:

- (i) endosporas (.)
- (ii) quistes (.)
- (iii) esclerotia (.)
- (iv) esporas asexuales (hongos) (.)
- (v) esporas sexuales (hongos) (.)
- (vi) huevas (.)
- (vii) ninfas (.)
- (viii) larvas (.)
- (ix) otros, especifique ...

Irrelevante

(b) factores relevantes que afectan a la capacidad de supervivencia:

Se ha demostrado que los vectores del MVA se pueden destruir con lejía [$\geq 1,6^\circ$ Cl es decir, 5g/l de cloro activo] o con autoclave a 105°C durante 10 minutos

10. (a) Formas de diseminación

El MMG, al igual que el MVA parental, permanece localizado en el citoplasma celular hasta la destrucción de la célula. Según datos de estudios clínicos, no se ha observado diseminación del vector, por lo que se supone que se localiza en el punto de inyección.

(b) Factores que afectan a la diseminación

Irrelevante

11. Modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental ya notificadas para la difusión en el país en el que se hace la notificación (facilite los números de notificación) ..., B/./././...

C. Información relacionada con la modificación genética

1. Tipo de modificación genética

- (i) inserción de material genético (X)
- (ii) delección de material genético (.)
- (iii) sustitución de bases (.)
- (iv) fusión celular (.)
- (v) otros, especifique ...

2. Resultado previsto de la modificación genética

En este producto se administrará un MVA recombinante que codifica las proteínas E6 y E7 modificadas (del E6 y del E7) del VPH en el espacio subcutáneo. Ahí es capaz de transducir células como las dendríticas y, en los ganglios linfáticos que drenan el punto de inyección, que se encuentran apartados del entorno local tolerante de la propia lesión, expresa y presenta los epítomos de E6 y E7 en un contexto que debe permitir el

desarrollo de una respuesta inmunitaria mediada por células y dirigida. Se ha planteado la hipótesis de que RO5217790 transduce células presentadoras de antígenos (CPA) especializadas que presentan los epítomos de los antígenos del E6/del E7 mediante la vía del CMH de clase I a linfocitos efectores CD8+. A su vez, esto pondrá en marcha una respuesta de linfocitos T citolíticos contra el VPH, y permitirán erradicar la lesión cervical.

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

Sí (X) No (.)

En caso negativo, vaya directamente a la pregunta 5.

(b) En caso afirmativo, ¿se encuentra el vector íntegro o parcialmente en el organismo modificado?

Sí (X) No (.)

En caso negativo, vaya directamente a la pregunta 5.

4. Si la respuesta a 3(b) es afirmativa, facilite la siguiente información

(a) Tipo de vector

plásmido	(X)
bacteriófago	(.)
virus	(.)
cósmido	(.)
transposón	(.)
otros, especifique	...

(b) Identidad del vector

pTG8042

(c) Gama de huéspedes del vector

Escherichia Coli

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

Sí (X) No (.)

Resistencia a los antibióticos (.)
otros, especifique

Gen marcador UidA de E. Coli, que codifica la beta glucuronidasa (que se utiliza como marcador de selección en pruebas calorimétricas)

Indicación del gen de resistencia a antibióticos insertado
Irrelevante

- (e) Fragmentos que constituyen el vector

RO5217790 es un vector viral basado en el MVA atenuado recombinante que contiene secuencias de ADN que codifican la proteína interleucina 2 humana (hIL2) y formas mutadas de las proteínas E6 y E7 del VPH16.

- (f) Método utilizado para introducir el vector en el organismo receptor

- (i) transformación (.)
- (ii) electroporación (.)
- (iii) macroinyección (.)
- (iv) microinyección (.)
- (v) infección (.)
- (vi) otros, especifique (.)

Transfección conjunta (MVA y pTG8042) en fibroblastos de embrión de pollo

5. Si la respuesta a la pregunta B.3(a) y (b) es negativa, ¿qué método se ha utilizado en el proceso de modificación?

- (i) transformación (.)
- (ii) microinyección (.)
- (iii) microencapsulación (.)
- (iv) macroinyección (.)
- (v) otros, especifique ...

6. Composición del inserto
Composición del inserto

El inserto contiene los tres genes donantes: del E6, del E7 y hIL2. Otros elementos (secuencias secretora y transmembranaria) utilizados en los constructos se han obtenido de los virus del sarampión y la rabia, y las secuencias promotoras no transcritas se han tomado del virus de la viruela vacunoide.

- (a) Origen de cada parte constituyente del inserto

Las secuencias donantes primarias son los genes E6 y E7 del VPH16 (DONANTE 1) y el gen hIL2 (DONANTE 2). Las secuencias codificadoras E6 y E7 proceden del ADN viral del VPH16. El gen hIL2 procede de células mononucleares de sangre periférica humana.

- (c) Función prevista de cada parte constituyente del inserto en el MMG

RO5217790 es un tratamiento inmunitario dirigido contra el VPH16 derivado de una cepa de replicación defectuosa del virus de la viruela vacunoide (virus de la viruela vacunoide de Ankara modificado, MVA), manipulada genéticamente para expresar formas modificadas de las proteínas precoces del VPH16 (del E6 and del E7) e interleucina 2 humana sin modificar (hIL2).

Se han modificado los genes E6 y E7 del VPH por delección para eliminar la interacción de sus proteínas codificadas con las respectivas proteínas supresoras tumorales pRb y p53, pero conservando su poder inmunógeno. Puede que se hayan potenciado la seguridad y el poder inmunógeno de estas dos proteínas mediante el uso de secuencias virales heterólogas (virus del sarampión y de la rabia) para alejar del núcleo a las proteínas traducidas, y anclarlas en la membrana celular, evitando así la localización nuclear del producto génico E6 y E7 y limitando su interacción con pRb y p53.

hIL2 es una citocina esencial en las respuestas inmunitarias celular y humoral, según se ha demostrado. Se acepta que el tratamiento con IL2 es eficaz para pacientes con adenocarcinoma renal metastásico y en el melanoma metastásico. La secreción local de esta citocina produce concentraciones muy bajas en la circulación, lo que presumiblemente aumenta la activación inmunitaria.

- (d) Localización del inserto en el organismo huésped
- en un plásmido libre (.)
 - integrado en el cromosoma (.)
 - otros, especifique ...

Después de la transducción, el inserto permanece en el citoplasma, formando parte del genoma del vector viral

- (e) ¿Contiene el inserto partes cuyo producto o función no se conozcan?

Sí (.) No (X)

En caso afirmativo, especifique ...

D. Información sobre el microorganismo de procedencia del inserto

La siguiente información está relacionada con los microorganismos de procedencia de los transgenes transcritos. En el plásmido de procedencia hay otras secuencias reguladoras menos importantes, pero esas no se transcriben.

(1). Los genes E6 y E7 modificados (del E6 y del E7) proceden del genotipo 16 del virus del papiloma humano

1. Indique si se trata de un:

viroide (.)

Virus ARN (.)

Virus ADN (X)

hongo (.)

animal

- mamífero (.)

- insecto (.)

- pez (.)

- otros animal (.)

(especificar filo, clase) ...

otros, especifique

2. Nombre completo

(i)	orden y/o taxón superior (para animales)	<u>Papillomaviridae</u>
(ii)	nombre de la familia (plantas)	...
(iii)	género	<u>Alphapapillomavirus</u>
(iv)	especie	Virus del papiloma humano 16
(v)	subespecie	...
(vi)	cepa	...
(vii)	línea de cultivo/alimentación	...
(viii)	patovar	...
(ix)	denominación común	VPH16

3. El microorganismo, ¿es significativamente patógeno o nocivo de alguna otra forma (incluidos sus productos extracelulares), ya sea vivo o muerto?

Sí No Se ignora

En caso afirmativo, especifique lo siguiente:

(b) para cuál de los siguiente organismos:

seres humanos
animales
plantas
otros ..

(b) las secuencias donadas, ¿intervienen de alguna manera en las propiedades patógenas o nocivas del microorganismo?

Sí No Se ignora

En caso afirmativo, facilite la información relevante del Anexo III A, punto II(A)(11)(d):

En RO5217790, se han modificado los genes E6 y E7 para abolir (E7) o reducir significativamente (E6) las interacciones con los genes supresores tumorales pRb y p53, respectivamente. Además, en una prueba de transformación celular in vitro el resultado fue negativo, lo que proporciona un gran respaldo a la afirmación de que es improbable que este producto tenga potencial oncogénico.

(2) *Secuencias secretora y transmembranaria de anclaje del virus de la rabia vinculado a delE7.*

Indique si se trata de un:

viroide
Virus ARN
Virus ADN
hongo
animal

- mamífero (.)
 - insecto (.)
 - pez (.)
 - otros animal (.)
- (especificar filo, clase) ...
- otros, especifique ...

2. Denominación completa

(j)	orden y/o taxón superior (para animales)		Mononegavirales
(ii)	nombre de la familia (plantas)		Rhabdoviridae
(iii)	género		Lyssavirus
(iv)	especie		Rabies
(v)	subespecie	...	
(vi)	cepa	...	
(vii)	línea de cultivo/alimentación		...
(viii)	patovar	...	
(ix)	denominación común		Virus de la rabia

3. El microorganismo, ¿es significativamente patógeno o nocivo de alguna otra forma (incluidos sus productos extracelulares), ya sea vivo o muerto?

- Sí (X) No (.) Se ignora (.)

En caso afirmativo, especifique lo siguiente:

(c) ¿para cuáles de los siguientes organismos:

- seres humanos (X)
- animales (X)
- plantas (.)
- otros ..

(b) las secuencias donadas, ¿intervienen de alguna manera en las propiedades patógenas o nocivas del microorganismo?

- Sí () No (X.) Se ignora (.)

En caso afirmativo, facilite la información relevante del Anexo III A, punto II(A)(11)(d):

(3) *Secuencias secretora y transmembranaria de anclaje del virus de la rabia vinculado a delE66.*

Indique si se trata de un:

viroide	(.)	
Virus ARN	(X)	
Virus ADN	(.)	
hongo	(.)	
animal		
- mamífero	(.)	
- insecto	(.)	
- pez	(.)	
- otros animal	(.)	
	(especificar filo, clase)	...
otros, especifique		...

2. Denominación completa

(k)	orden y/o taxón superior (para animales)	Mononegavirales
(ii)	nombre de la familia (plantas)	Paramyxoviridae
(iii)	género	Morbillivirus
(iv)	especie	Virus del sarampión
(v)	subespecie	...
(vi)	cepa	...
(vii)	línea de cultivo/alimentación	...
(viii)	patovar	...
(ix)	denominación común	Virus del sarampión

3. El microorganismo, ¿es significativamente patógeno o nocivo de alguna otra forma (incluidos sus productos extracelulares), ya sea vivo o muerto?

Sí (X) No (.) Se ignora (.)

En caso afirmativo, especifique lo siguiente:

(d) a cuál de los siguientes organismos:

seres humanos	(X)
animales	(.)
plantas	(.)
otros	..

(b) las secuencias donadas, ¿intervienen de alguna manera en las propiedades patógenas o nocivas del microorganismo?

Sí (.) No (X.) Se ignora (.)

En caso afirmativo, facilite la información relevante del Anexo III A, punto II(A)(11)(d).

4. El organismo donante, ¿está clasificado según las vigentes normas de la Comunidad sobre protección de la salud y del medio, como la 90/679/EEC sobre la protección de los trabajadores a los riesgos de la exposición a productos biológicos en el puesto de trabajo?

Sí (X) No (.)

En caso afirmativo, especifique

- (1) **Clasificación 2 para Virus del Papiloma Humanos**
 (2) Clasificación TBC para el virus del sarampión
 (3) Clasificación TBC para el virus de la rabia

5. ¿Los organismos donante y receptor intercambian material genético de forma natural?

Sí (.) No (X) Se ignora (.)

hIL2

1. Indique si se trata de un:

viroide (.)
 Virus ARN (.)
 Virus ADN (.)
 bacteria (.)
 hongo (.)
 animal

- mamífero (X)
 - insecto (.)
 - pez (.)
 - otros animal (.)

(especifique el filo, *Animalia*)

otros, especifique ... *Ser humano*

2. Denominación completa

(I) orden y/o taxón superior (para animales) ...
 (ii) nombre de la familia (plantas)
 (iii) género ... **Homo**
 (iv) especie ... **Sapiens**
 (v) subespecie ...
 (vi) cepa ...
 (vii) línea de cultivo/alimentación ...
 (viii) patovar ...
 (ix) denominación común ...

3. El microorganismo, ¿es significativamente patógeno o nocivo de alguna otra forma (incluidos sus productos extracelulares), ya sea vivo o muerto?

Sí (.) No (X) Se ignora (.)

En caso afirmativo, especifique lo siguiente:

- (e) ¿para cuál o cuáles de los siguientes microorganismos?:

seres humanos (.)
animales (.)
plantas (.)
otros ..

- (b) las secuencias donadas, ¿intervienen de alguna manera en las propiedades patógenas o nocivas del microorganismo?

Sí (.) No (X) Se ignora (.)

En caso afirmativo, facilite la información relevante del Anexo III A, punto II(A)(11)(d).

...

4. El organismo donante, ¿está clasificado según las vigentes normas de la Comunidad sobre protección de la salud y del medio, como la 90/679/EEC sobre la protección de los trabajadores a los riesgos de la exposición a productos biológicos en el puesto de trabajo?

Sí (.) No (X)

En caso afirmativo, especifique ...

5. ¿Los organismos donante y receptor intercambian material genético de forma natural?

Sí (.) No (X) Se ignora (.)

E. Información relacionada con el microorganismo modificado genéticamente

1. Rasgos genéticos y características fenotípicas del organismo receptor o parental que se hayan modificado a consecuencia de la modificación genética

- (a) El MMG, es diferente del receptor en lo que respecta a la capacidad de supervivencia?

Sí (.) No (X) Se ignora (.)

Especifique ...

(b) El MMG, ¿presenta alguna diferencia con respecto al receptor en lo que se refiere a la forma y/o a la tasa de reproducción?

Sí (.) No (X) Se ignora (.)
Especifique ...

(f) El MMG, ¿presenta alguna diferencia con respecto al receptor en lo que se refiere a la

Sí (.) No (X) Se ignora (.)
Especifique ...

(g) El MMG, ¿presenta alguna diferencia con respecto al receptor en lo que se refiere al poder patógeno?

Sí (.) No (X) Se ignora (.)
Especifique ...

2. Estabilidad genética del microorganismo genéticamente modificado

Se ha diseñado un programa de estabilidad genética para evaluar la estabilidad genética de RO5217790 en varios pasos del proceso de producción: Pre Master Virus Seed 1 (PMVS1), Master Virus Seed (MVS), producto farmacéutico (PF) final y PF + 3 pases.

Se ha evaluado la estabilidad del genoma de RO5217790 en una serie de pruebas (Anexo III – tabla 3). Se evaluaron la expresión, la funcionalidad, la caracterización y las secuencias de nucleótidos de los insertos genéticos, y se hicieron pruebas de la formación de placas inmunitarias. RO5217790 conserva sus características previstas en 3 pases más que el pase necesario para la producción del material clínico

.

3. El MMG, ¿es significativamente patógeno o nocivo de alguna otra forma (incluidos sus productos extracelulares), ya sea vivo o muerto?

Sí (.) No (X) Se ignora (.)

(a) ¿para cuál o cuáles de los siguientes organismos?

seres humanos (.)
animales (.)
plantas (.)
otros ...

- (b) Facilite la información relevante del Anexo III A, punto II(A)(11)(d) y II(C)(2)(i)
...

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

- (a) Técnicas utilizadas para detectar el MMG en el medio
Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR).
- (b) Técnicas utilizadas para identificar al MMG
Estructura genómica por cartografía con enzimas de restricción (utilizando al menos dos enzimas de restricción).

F. Información relacionada con la enfermedad

1. Finalidad de la difusión (incluido cualquier posible beneficio significativo ambiental que se pueda producir)

En este contexto, la difusión consistirá en la administración del producto, en un hospital o consulta, mediante inyección subcutánea a pacientes participantes en un protocolo de ensayo clínico multinacional y multicéntrico. Los detalles del diseño del ensayo y de sus objetivos se encuentran en la sinopsis del protocolo adjunta. No se prevén problemas con esta difusión.

2. El punto de difusión, ¿es diferente del hábitat natural o del ecosistema en el que el organismo receptor o parental se suele utilizar, conservar o encontrar?

Sí No

Nota: El ciclo inmunoterapéutico completo constará de 3 inyecciones subcutáneas en el muslo en un entorno clínico, un uso similar al que se hace con el MVA (erradicación de la viruela).

En caso afirmativo, especifique ...

3. Información sobre la zona de difusión y sus alrededores

- (a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas cartográficas, en su caso):

RO5217790 sólo se administrará en los siguientes centros:

Centros participantes en el estudio

Dra Pilar Miranda
H de Fuenlabrada
Camino del Molino 2
28942 Madrid

Dr Aureli Torne
H Clinic i Provincial
Villaroel 170
08036 Barcelona

Dr Jose Antonio Vidart
H Clinico San Carlos
Prof. Martin Lagos, s/n
28040 Madrid

- (b) Tamaño del centro (m²): ... m²
(i) tamaño del punto de difusión real (m²): ... m²
(ii) tamaño de la planta o zona (m²): ... m²

El producto farmacéutico RO5217790 debe prepararse en condiciones que cumplan las indicaciones para la preparación de inyectables. Toda transferencia del preparado deberá hacerse adoptando precauciones universales.

Para administrar el fármaco del estudio proponemos que los pacientes se encuentren en una sala de exploración clínica convencional. Permanecerán en observación durante la hora y media siguiente a cada inyección del fármaco del estudio.

- (c) Proximidad a biotopos o zonas protegidas de importancia reconocida en todo el mundo (incluidas reservas de agua potable) que podrían verse afectadas:

Irrelevante

- (d) Flora y fauna, incluidas cosechas, rebaños y especies migratorias que podrían interactuar con el MMG

Irrelevante

4. Método y cantidad difundida

- (a) Cantidades de MMG que se difundirán:

Tres inyecciones subcutáneas de 5×10^7 ufp

- (b) Duración de la operación:

3 inyecciones con una semana de diferencia, los días 1, 8 y 15.

- (c) Métodos y procedimientos para evitar y/o reducir al mínimo la diseminación de los MMG fuera del punto de difusión

Como ocurre con todos los productos biológicos, para administrar RO5217790 a los pacientes se adoptarán “precauciones universales” y una técnica estéril. Todo traslado de la preparación se hará en un envase cerrado. Como el producto se administra por vía subcutánea, el riesgo de difusión involuntario es extremadamente bajo. De producirse algún vertido involuntario en la consulta, se puede utilizar un desinfectante convencional.

Antes de administrar el producto, se preparará la suspensión de partículas del vector en condiciones asépticas. Asimismo, la zona de preparación de RO5217790 para inyección se descontaminará antes y después de la manipulación con una solución basada en un desinfectante convencional (p. ej., lejía > 1,6° Cl; es decir, 5 g de cloro activo por litro de agua).

Los efectos de RO5217790 en las personas que trabajen adecuadamente con este MMG deben ser despreciables. Pero en caso de exposición involuntaria a RO5217790, por ejemplo por pinchazos con aguja o por inhalación, cabe esperar los mismos efectos indirectos de RO5217790 (es decir, respuesta inmunitaria a MVA, HPV E6, E7). Es improbable que estas causen efectos adversos.

5. Breve descripción de las condiciones ambientales promedio (clima, temperatura, etc.)
Irrelevante

6. Datos relevantes en relación con difusiones previas del mismo MMG, en su caso, relacionados con la posible repercusión ambiental y humana de la difusión.

Desde 1999 este producto se ha administrado en el contexto de ensayos clínicos en 7 ocasiones anteriores, 5 de las cuales se hicieron en centros clínicos de Francia o Suiza. Ciento once pacientes han recibido al menos una inyección. Se ha observado que, por lo general, RO5217790 es seguro y bien tolerado en estos ensayos; el principal acontecimiento adverso que se ha notificado son reacciones en el punto de inyección.

G. Interacciones del MMG con el medio y posible repercusión en él, si es significativamente diferente del organismo receptor o de origen

1. Nombre del organismo objetivo (si procede)
(i)	Orden y/o taxón superior (animales)	Animalia...
(ii)	nombre de la familia (plantas)	...
(iii)	género	Homo
(iv)	especie	Sapiens
(v)	subespecie	...
(vi)	cepa	...
(vii)	línea de cultivo/alimentación	...
(viii)	patovar	...
(ix)	denominación común	...

2. Mecanismo previsto y resultado de la interacción entre los MMG difundidos y el organismo objetivo (en su caso).

Expresión local de hIL2, productos génicos de las proteínas E6 y E7 modificadas (delE6 y delE7).

3. Otras posibles interacciones potencialmente significativas con otros organismos del entorno

La posibilidad de transferencia génica a otras especies es mínima en las condiciones de difusión propuestas para el MMG. Como ya hemos mencionado, el MMG se administrará en una sala de exploración clínica convencional y es improbable que entre en contacto con otras especies animales. Para que los genes virales codificados por

RO527790, a saber, delE6, delE7 e hIL2, se transfiera al genoma de otras especie de poxvirus, las células propensas tendrían que ser infectadas por un poxvirus y a la vez ser transducidas por el vector, lo que resulta extremadamente improbable.

4. ¿Es probable que se produzca una selección posterior a la difusión, como aumento de la competencia o aumento de la capacidad invasiva del MMG?

Sí (.) No (X) Se ignora (.)
Facilite detalles

No se han conferido ventajas ni desventajas adicionales a RO5217790, y el microorganismo de origen (MVA) no es endémico en la población humana.

5. Tipos de ecosistemas en los que se podría diseminar el MMG a partir del foco de difusión, y en cuáles podría establecerse.

No está previsto que RO5217790 interactúe con organismos distintos del objetivo, porque tiene una selección de huéspedes muy limitada y por la forma propuesta para la difusión. En el caso improbable de que se produzca la administración involuntaria a organismos distintos del objetivo, la ulterior diseminación sería improbable, porque en varios estudios se ha demostrado que MVA es avirulento en animales de laboratorio inmunocompetentes e inmunodeficientes, y en cultivos de células humanas primarias.

6. Nombre completo de los organismos que no son el objetivo del medicamento (teniendo en cuenta la naturaleza del medio receptor) pero que pueden verse dañados de forma inintencionada y significativa por la difusión del MMG

No procede

(i)	orden y/o taxón superior (para animales)	...	
(ii)	nombre de la familia (plantas)		...
(iii)	género	...	
(iv)	especie	...	
(v)	subespecie	...	
(vi)	cepa	...	
(vii)	línea de cultivo/alimentación		...
(viii)	patovar	...	
(ix)	denominación común		...

7. Probabilidad de que se produzca intercambio genético *in vivo*

(a) desde el MMG a otros organismos del ecosistema en el que se produce la difusión:
...

(b) desde otros organismos al MMG:
...

(d) consecuencias probables de la transferencia de genes:
...

8. Facilite referencias a resultados relevantes (en su caso) de estudios sobre el comportamiento y las características del MMG y su repercusión ecológica realizados en entornos naturales simulados (p. ej., microcosmos, etc.):

...**No procede**

9. Posibles interacciones con procesos biogeoquímicos que sean significativas desde el punto de vista ambiental (si son diferentes del organismo receptor o parental)

...**No procede**

H. Información sobre control

1. Métodos de control de los MMG

El control de los efectos directos e indirectos del MMG en los pacientes se hará con las evaluaciones clínicas habituales: exploración física, ECG, constantes vitales (frecuencia cardíaca y presión arterial), notificación de acontecimientos adversos, evaluación de reacciones en el punto de inyección, citología del cuello del útero, histología, colposcopia y evaluaciones inmunitarias. Se hará todo lo posible por hacer un seguimiento de los pacientes en los 2,5 años siguientes a la administración de las inyecciones.

2. Métodos de control de los efectos de control del ecosistema

... *No procede*

No se ha demostrado diseminación viral en seres humanos que han recibido el MMG ni se ha observado diseminación significativa del MMG fuera del punto de inyección en estudios realizados con animales, lo que respalda el carácter no diseminativo del MMG, que parece permanecer localizado en el punto de inyección.

3. Métodos para detectar la transferencia de material genético donado del MMG a otros organismos

No procede, puesto que no está previsto que RO5217790 interactúe con organismos distintos de los que constituyen su objetivo, debido a su muy limitada selección de huéspedes, a la forma de difusión propuesta y a la previsiblemente transitoria naturaleza de su expresión génica.

4. Tamaño de la zona de control (m²)

Todos los pacientes tratados se controlarán como se ha descrito en la sección H1.

5. Duración del control

Como se indica en el protocolo, es decir, 2,5 años después de la primera administración. El primer período de seguimiento del tratamiento es de 6 meses; el seguimiento posterior a la escisión quirúrgica durará otros 2 años.

6. Frecuencia del control

Las visitas de control están previstas los días 7, 15 y 29 siguientes al tratamiento y 3, 6, 12, 18, 24 y 30 meses después del tratamiento (seguimiento).

I. Información sobre el período posterior a la difusión y sobre el tratamiento de desechos

1. Tratamiento del centro después de la difusión

El lugar donde se prepare el producto para la inyección se descontaminará antes y después de la manipulación, con una solución basada en un desinfectante convencional.

Una vez dado de alta el paciente, se limpiarán la habitación y las toallas de la forma convencional, con una solución basada en un desinfectante convencional para las superficies y el suelo.

2. Tratamiento de los MMG después de la difusión

3. (a) Tipo y cantidad de residuos generados

Véase más adelante

3. (b) Tratamiento de residuos

Véase más adelante

Se considerará que el material que entre en contacto con vectores virales de MVA recombinante como RO5217790 está contaminado por material infeccioso. Debe conservarse en envases adecuados para residuos biopeligrosos y descontaminarse antes de desecharlo. La descontaminación y eliminación de todos los materiales y de producto, utilizado o no, se hará en las instalaciones centrales que indique el promotor.

J. Información sobre planes de respuesta en caso de emergencia

1. Métodos y procedimientos para controlar la diseminación de los MMG en caso de vertido imprevisto

Se facilitará a todo el personal involucrado en la manipulación del producto RO5217790 una descripción detallada de su preparación; también se expondrá en la sala de preparación. También se expondrá una ficha técnica con el procedimiento de inyección, las condiciones de eliminación de los desechos y el procedimiento a seguir en caso de vertido accidental.

Todo traslado de la preparación se hará en un envase cerrado. Antes de administrar el producto debe prepararse en las condiciones necesarias para la preparación de inyectables.

Además el personal seguirá la política habitual del hospital recomendada para la manipulación de vacunas con virus vivos.

2. Métodos para retirar el MMG(s) de las zonas potencialmente afectadas

De producirse un incidente durante el uso de RO5217790, se recomienda actuar como se indica a continuación.

- *Diseminación accidental*

En caso de diseminación accidental de RO5217790, se tratarán todas las superficies contaminadas con una solución basada en un desinfectante convencional activo contra RO5217790 (p. ej., lejía > 1,6° de Cl; es decir, 5 g de cloro activo por litro de agua). Deben permanecer en contacto con la lejía durante 30 minutos como mínimo.

- *Contaminación de la piel*

En caso de contaminación con RO5217790, lave y desinfecte inmediatamente la zona afectada con agua oxigenada (3%) y a continuación lávela a fondo con agua y jabón. Quítese la ropa contaminada, que debe tratarse como material biopeligroso.

- *Pinchazo con aguja*

En caso de pinchazo con aguja con RO5217790, lave y desinfecte inmediatamente la zona afectada con agua oxigenada (3%) y a continuación lávela a fondo con agua y jabón y cúbrala con un vendaje con gasa estéril, que debe ser eliminado adecuadamente cuando se retire. La persona afectada debe ser atendida por un médico. Se le hará un seguimiento estrecho durante 2 semanas como mínimo.

- *Contaminación ocular*

En caso de contaminación ocular con RO5217790, lave inmediatamente el ojo afectado durante 15 minutos con agua del grifo, de forma que el agua caiga lateralmente sobre el ojo afectado. Si solo se ha afectado un ojo, evite la contaminación del otro (el ojo afectado deberá estar por debajo del otro). Mantenga los párpados abiertos y pida a la persona afectada que mire en todas direcciones para movilizar el globo ocular.

Instile una gota de solución de trifluridina 1% o ribavirina, si dispone de ello. La persona afectada debe recibir una exploración oftalmológica y seguimiento cuanto antes.

- *Ingestión*

En caso de ingestión de RO5217790, no induzca el vómito y consulte inmediatamente con un médico. La persona deberá permanecer bajo la observación de un médico durante 2 semanas como mínimo.

Inhalación

Este producto es una solución acuosa. En caso de inhalación de RO5217790, busque atención médica inmediatamente.

3. Métodos para la eliminación o descontaminación de plantas, animales, terrenos, etc., que hayan podido quedar expuestos durante la diseminación o después

No procede

4. Planes de protección de la salud humana y del medio en caso de efecto indeseable

La probabilidad de propagación es muy baja porque, como ya hemos mencionado, la replicación de RO5217790 es defectuosa. Por eso no se prevé que se propague. Para generar un vector que permitiera su propagación, necesitaría un poxvirus complementario capaz de propagarse. Esto es muy poco probable porque no hay ningún poxvirus endémico en la población humana. Como quiera que el MVA y por consiguiente RO5217790 difieren de la viruela en muchos puntos, es improbable que se puedan producir varias mutaciones independientes, incluida la restauración de las regiones eliminadas del genoma, lo que restauraría el genoma del virus de la viruela o incluso una variación del MVA capaz de propagarse. Este fenómeno no se ha observado nunca en la vacunación de seres humanos contra la viruela, y resulta difícil concebir un mecanismo capaz de causar y seleccionar un acontecimiento de tal magnitud. También se ha demostrado en estudios que es necesario reparar múltiples genes para restaurar íntegramente la capacidad de MVA de replicarse eficazmente en células humanas. Esto coincide con el hecho de que no se han detectado reversiones espontáneas y respalda la seguridad del MVA como vector de transferencia génica.