

ChAdV63.HIVconsv
B/ES/12/09

**RESUMEN DEL EXPEDIENTE DE SOLICITUD DE
LIBERACIÓN VOLUNTARIA DE
ORGANISMOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE
DISTINTOS DE LAS PLANTAS SUPERIORES DE ACUERDO
CON EL ARTÍCULO 11 DE LA DIRECTIVA 2001/18/CE**

12 enero de 2012

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| A. Información de carácter general..... | 3 |
| B. Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG..... | 6 |
| C. Información sobre la modificación genética | 10 |
| D. Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante)..... | 14 |
| E. Información sobre el organismo modificado genéticamente | 16 |
| F. Información sobre la liberación..... | 19 |
| G. Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre éste, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental..... | 22 |
| H. Información sobre el seguimiento | 24 |
| I. Información sobre el tratamiento post-liberación y el tratamiento de residuos | 25 |
| J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia | 26 |

A. Información de carácter general

1. Detalles de la notificación

| |
|---|
| a) Estado miembro de la notificación: España |
| b) Número de la notificación: B/ES/12/09 |
| c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: |
| d) Título del proyecto: Seguridad e inmunogenicidad de los candidatos a vacuna para el VIH ChAdV63.HIVconsv y MVA.HIVconsv en individuos con infección reciente por el VIH y con supresión virológica tras inicio temprano de tratamiento antiretroviral. |
| e) Periodo propuesto para la liberación: Junio de 2012-Junio 2013 (fecha de última administración del OMG) |

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa.

Promotor:

***Institut de Recerca de la SIDA IrsiCaixa
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Carretera de Canyet s/n
08916 Badalona (Barcelona)***

3. Definición del OMG: [ChAdV63.HIVconsv](#)

a) Indíquese si el OMG es:

- viroide (.)
- virus ARN (.)
- virus ADN (**X**)
- bacteria (.)
- hongo (.)
- animal:
 - mamíferos (.)
 - insectos (.)
 - peces (.)
 - otro animal (.)
- otro, especifíquese (reino, *phylum* y clase): ...

b) Identidad del OMG (género y especie):

[El organismo modificado genéticamente \(OMG\) final \(ChAdV63.HIVconsv\) es un adenovirus vivo recombinante no replicativo derivado del adenovirus del chimpancé tipo 63 \(AdCh63\) que contiene la secuencia que codifica para el inmunógeno de células T HIVconsv.](#)

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

ChAdV-63 es un adenovirus genéticamente estable incapaz de integrar su DNA en el genoma del huésped. Dicha estabilidad genética se verifica en distintos pasos del proceso de producción, mediante análisis de integridad del vector y del inserto (patrón de restricción y secuenciación del genoma completo del virus), pureza, potencia biológica y seguridad (análisis de adenovirus replicativos competentes), tanto del stock viral primario (PVS), del stock de virus de trabajo (WVS), obtenido a los 3 pases virales y purificado en 2 pasos de centrifugación en gradiente de CsCl, así como del producto final formulado y filtrado. Los lotes purificados individuales envasados en cristal se almacenan congelados a -80°C.

La amplificación por PCR y su posterior secuenciación sirve para confirmar la presencia del inserto que codifica para el antígeno HIVconsv así como para descartar la producción de mutaciones o deleciones.

Los adenovirus ChAdV-63 parentales han demostrado ser estables. Hasta ahora se han producido 4 OMG usando el mismo vector ChAdV-63 original con la misma estrategia de clonación y de producción (expresan los insertos ME-TRAP, MSP1, AMA1 y HIVconsv). El primer ChAdV63.ME-TRAP ha demostrado estabilidad desde el 2007 hasta el momento actual (mediciones anuales).

Los controles de estabilidad de los lotes del ChAdV63.HIVconsv preparados para los estudios preclínicos de toxicología y estabilidad no mostraron ningún deterioro del material en ensayos de formación de placas en un periodo de 9 meses. Se ha asignado una vida inicial de almacenamiento (Shelf life) a los lotes de 12 meses cuando se almacenan a -80°C. La estabilidad del lote del ensayo clínico se monitoriza de forma anual titulando el virus mediante ensayo de formación de placa midiendo tanto infectividad como potencia.

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 (X)

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

Sí (X)

No (.)

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: **Reino Unido (GB)**
- Número de la notificación: **En el estudio HIV-CORE002; Eudract: 2010-018439-16, el mismo OMG ha sido notificado como de ‘uso contenido’ en GB.**

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

Sí (.)

No (X)

En caso afirmativo:

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

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

No existen datos relativos al impacto ambiental de ChAdV63.HIVconsv al medio ambiente puesto que el primer ensayo en humanos se está llevando a cabo en el Reino Unido en el momento actual y en nuestro país, será la primera vez que se utilice. Sin embargo, no hay razones científicas para suponer que el empleo del HIVconsv como inserto en este vector viral modifique las características de distribución, shedding o capacidad replicativa con respecto a otros insertos utilizados en el mismo vector adenoviral, o en otros adenovirus humanos, por lo que estimamos que la probabilidad de que ChAdV63.HIVconsv se haga persistente y sea invasivo en hábitats naturales es muy baja por las siguientes razones:

El impacto ambiental potencial podría producirse en casos de:

- rotura del vial durante la manipulación o transporte.
- salpicadura accidental durante el proceso de inmunización.
- pérdida de material a través del punto de inyección tras la inmunización.
- incorrecta disposición del material usado para la cobertura del lugar de la inmunización.

La única característica del OMG con impacto ambiental es la transferencia potencial de material genético entre el OMG y otros organismos. El ChAdV63 es un vector no replicativo y no propagativo. La vacuna viral modificada genéticamente ChAdV63.HIVconsv no es capaz de sobrevivir, establecerse, diseminarse ni de desplazar a otros organismos, y no es patogénica a animales ni plantas. La proteína quimérica -HIVconsv –el inserto- está constituida por 14 fragmentos del genoma del VIH-1 no implicados en la patogenicidad del virus; además no contiene proteínas nativas enteras por lo que no es funcionalmente activa, no es peligrosa y no tiene efectos dañinos para otros organismos. Las consecuencias de este riesgo ambiental se consideran bajas en el contexto de las medidas propuestas para el uso contenido de las vacunas.

Los adenovirus recombinantes defectivos han sido utilizados ampliamente en ensayos clínicos, tanto en administración directa como en estrategias de terapia celular (contenidos en el interior de células). La mayoría de los estudios no han detectado liberación viral en muestras biológicas (esputo, saliva, orina, heces) y en los pocos en los que se ha determinado la posibilidad de liberación a través de la orina o saliva, suele desaparecer a los dos días de la administración. Es importante resaltar que en ningún caso se detectaron adenovirus con capacidad de replicación que indicaran la ocurrencia de fenómenos de recombinación *in vivo* (Grace, 2000).

En un estudio realizado en Irlanda para valorar el riesgo medioambiental de un OMG con ChAd63 que expresa una proteína de la malaria (CS) se catalogó el riesgo como bajo/aceptable. Existe numerosa literatura de la seguridad de vacunas usando estos vectores específicos en animales y en humanos en el campo de la malaria. No es esperable que ChAdV63.HIVconsv tenga un impacto medioambiental superior al que tienen los adenovirus usados previamente.

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

Adenovirus del chimpancé 63

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es:

- viroide (.)
- virus ARN (.)
- virus ADN (X)
- bacteria (.)
- hongo (.)
- animal:
 - mamíferos (.)
 - insectos (.)
 - peces (.)
 - otro animal (.)
- otro, especifíquese (reino, *phylum* y clase): ...

2. Nombre

| |
|--|
| i) Orden y taxón superior (animales): Adenoviridae |
| ii) Género: Mastadenovirus |
| iii) Especie: |
| iv) Subespecie: no aplica |
| v) Cepa: Chimpancé serotipo 63 con deleción en las regiones E1 y E3 y substitución de la región nativa E1 por el ORF 6 del adenovirus humano tipo 5 (AdH5) |
| vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): ... |
| vii) Nombre vulgar: Adenovirus del chimpancé 63, ChAdV63 |

3. Distribución geográfica del organismo

| |
|--|
| a) Autóctono del país que notifica o establecido en él: |
| Sí (.) No (X) 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 (X) |
| iii) No se sabe (.) |

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:

- Agua (.)
- Suelo, en libertad (.)
- Suelo, en simbiosis con sistemas radiculares de plantas (.)
- En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas (.)
- En simbiosis con animales (.)
- Otros especifíquense :

El principal huésped de los adenovirus es el hombre y la dosis infecciosa mínima es de 150 unidades formadoras de placas por vía intranasal o transmisión fecal-oral. Tiene una distribución mundial sin incidencia estacional. El huésped del adenovirus del chimpancé, es el chimpancé, produce el mismo tipo de infecciones en los simios.

El ChAdV63 es un virus del chimpancé incompetente para replicar mantenido en laboratorio. No se encuentra en ecosistemas naturales. Se puede cultivar en células humanas HEK-293 (línea celular transformada con adenovirus humano 5 especialmente utilizada para la propagación de virus con delecciones de genes clave para la replicación, como el E1 y E3)

b) Si es un animal, hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: ...
No procede

5. a) Técnicas de detección:

La infectividad del virus ChAdV63 en células HEK293 se mide en un ensayo usando un anticuerpo anti-hexón que se ha demostrado que reacciona contra la proteína del hexón del AdChV-63. Las células HEK293 se infectan con el virus y se fijan a las 48 horas. Las muestras fijadas se tiñen posteriormente usando un anticuerpo con reactividad cruzada contra el hexón. Las células transducidas que expresan la proteína del hexón del adenovirus se pueden visualizar y cuantificar. El título del virus se expresa en unidades infecciosas por mililitro (*ifu*)

5. b) Técnicas de identificación:

La misma que arriba

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 (X)

No (.)

En caso afirmativo, especifíquese: ...

El ChAdV63 es deficiente para la replicación y es de la especie del chimpancé por lo que no se considera patógeno. Los adenovirus no replicativos que carecen del E1 se clasifican como nivel de bioseguridad de clase 1.

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

| Sí (.) | No (X) | No se sabe (.) |
|---|--------|----------------|
| En caso afirmativo: | | |
| a) ¿Para cuál de los organismos siguientes? | | |
| <ul style="list-style-type: none">- 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 del anexo III A de la Directiva 2001/18/CE: | | |
| <p>Los adenovirus están clasificados como categoría 2 bajo la directiva 93/88/EEC por su limitada patogenicidad. Los adenovirus humanos causan comúnmente una infección asintomática en humanos, aunque pueden producir infecciones del tracto respiratorio, molestias gastrointestinales o infecciones oculares. Son más comunes en niños. El periodo de incubación es entre 1 y 10 días. La mayoría de la población es seropositiva a más de una subespecie de adenovirus y pueden producir rápidamente anticuerpos neutralizantes contra los adenovirus. El principal huésped es el hombre y la dosis infecciosa mínima es de 150 unidades formadoras de placas por vía intranasal. Normalmente, entran el huésped por el tracto respiratorio o por los ojos a través de aerosoles producidos por individuos infectados. La mayoría de las infecciones son de carácter menor y autolimitadas. Los adenovirus no suelen ser integrativos y generalmente no persisten a largo plazo en los tejidos linfoides.</p> <p>Las infecciones por adenovirus en los primates no humanos (NHP) son también predominantemente subclínicas, a excepción de algunos casos de neumonía en simios inmunodeprimidos por el SIV.</p> <p>Los adenovirus recombinantes defectivos han sido utilizados ampliamente en ensayos clínicos, tanto en administración directa como en estrategias de terapia celular (contenidos en el interior de células). Los adenovirus no replicativos que carecen del E1 se clasifican como nivel de bioseguridad de clase 1.</p> <p>El vector de la vacuna, ChAdV-63 es deficiente para la replicación y tiene al chimpancé como huésped por lo que puede considerarse no patógeno. No presenta un riesgo de integración o activación de provirus latentes.</p> | | |

8. Información sobre reproducción.

| |
|---|
| a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: no aplicable, no se genera en ecosistemas naturales |
| b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: no aplica |
| c) Modo de reproducción: no aplica |
| d) Factores que afectan a la reproducción: no aplica |

9. Capacidad de supervivencia

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

- i) endosporas (.)
- ii) quistes (.)
- iii) esclerocios (.)
- iv) esporas asexuales (hongos) (.)
- v) esporas sexuales (hongos) (.)
- vi) huevos (.)
- vii) pupas (.)
- viii) larvas (.)
- ix) otras (especifíquense):
[amplificación viral](#)

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia:

[No se espera ninguna supervivencia del ChAdV-63 dada su deficiencia para replicar. La bioactividad de los adenovirus decae a temperatura ambiente de forma logarítmica. Los adenovirus son susceptibles a diferentes agentes químicos como hipoclorito sódico al 1% y glutaraldehído al 2%, utilizados como desinfectantes, y se ha demostrado sensibilidad al calor como método de inactivación física. Así, una eliminación completamente eficaz se consigue mediante autoclavado a 121 °C durante 15 minutos.](#)

10. a) Vías de diseminación:

[La dosis infecciosa mínima de los adenovirus es de 150 unidades formadoras de placas por vía intranasal. Se transmite directamente por contacto oral o gotitas de Pflügge; indirectamente por pañuelos, utensilios de comida y otros artículos contaminados recientemente con secreciones respiratorias de una persona infectada; posibilidad de diseminación por vía fecal-oral.](#)

[Sin embargo, como se ha mencionado antes, el adenovirus usado en el OMG ChAdV63.HIVconsv está modificado para ser no replicativo y por lo tanto, no patogénico. Se supone que su diseminación se localizará en el punto de inyección.](#)

10. b) Factores que afectan a la diseminación:

La capacidad de diseminación es dependiente de la dosis, la formación de aerosoles y la proximidad del contacto; así como las medidas de seguridad asumidas en el protocolo de investigación.

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).*

No aplica. Se trata del primer uso en nuestro país. En GB, para su uso en el estudio HIV-CORE002; Eudract: 2010-018439-16, el mismo OMG ha sido notificado como de ‘uso contenido’.

C. Información sobre la modificación genética

1. *Tipo de modificación genética:*

- i) Inserción de material genético (X)
- ii) Eliminación de material genético (X)
- iii) Sustitución de una base (.)
- iv) Fusión celular (.)
- v) Otro (especifíquese): ...

2. *Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética:*

ChAdV63.HIVconsv es un adenovirus recombinante defectivo no replicativo. El vector ChAdV63 se obtuvo introduciendo deleciones en las regiones E1 y E3 del genoma del ChAdV63, y substituyendo la región nativa E4 por el marco abierto de lectura (ORF) 6 del adenovirus humano 5 (AdH5) por Okairos, por lo que no es competente para replicarse. El ORF que codifica para el inmunógeno HIVconsv se insertó bajo el control de un promotor temprano de citomegalovirus y de una señal de poliadenilación de hormona de crecimiento bovina, con su expresión controlable a través del represor bacteriano tetraciclina-sensible (Stanton *et al*, 2008). El casete de expresión del transgen HIVconsv se insertó en la región E1 del ChAdV63 por recombinación homóloga en cepa de *E.Coli* 5183. El virus resultante ChAdV63.HIVconsv se rescató en una línea celular derivada de HEK293 que expresa el represor *tet* (Procell-92, Okairos) por transfección del plásmido pre-Adeno pChAdV63.HIVconsv, luego ampliado en pases sucesivos.

Con todas estas modificaciones se pretende que en aquellas células que se infecten por ChAdV63.HIVconsv puedan expresar el inmunógeno HIVconsv para la activación de respuestas inmunitarias frente al virus VIH-1, pero no exista la replicación viral.

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

Sí (X)

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 (X)

No (.)

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

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

a) Tipo de vector:

- Plásmido (X)
- Bacteriófago (.)
- Virus (.)
- Cósmido (.)
- Elemento de transposición (.)
- Otros (especifíquese): ...

b) Identidad del vector:

El proceso de modificación del vector en el que se ha clonado el adenovirus del chimpancé 63 incluye:

1. Aislamiento del virus y amplificación en células HEK 293
2. Clonaje del virus en plásmido pChAdV63
3. Deleción del gen E1 del vector
4. Deleción del gen E3 del vector
5. Substitución de la región nativa E4 por el ORF 6 del adenovirus humano tipo 5

c) Gama de organismos huéspedes del vector:

Escherichia Coli

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

Sí (X)

No (.)

- Resistencia a los antibióticos (.)
- Otras (especifíquense): deleciones en E1 y E3 del genoma de ChAdV63, substitución de la región nativa E4 por el ORF6 del adenovirus humano tipo 5.

En el constructo final ChAdV63.HIVconsv se incluye un epítipo para el anticuerpo Pk localizado en el extremo C-terminal del inmunógeno que puede detectarse con inmunofluorescencia tras transfecciones en HEK293.

- Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

e) Fragmentos constituyentes del vector:

-ChAdV63 con deleciones en E2 y E3 y sustitución del E4 nativo por el ORF 6 del adenovirus humano tipo 5

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor:

- i) Transformación (.)
- ii) Electroporación (.)
- iii) Macroinyección (.)
- iv) Microinyección (.)
- v) Infección (.)
- vi) Otros transfeción

5. Si las respuestas 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 ...

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción:

1. Se sustituye el gen del E4 nativo por el ORF 6 del adenovirus humano tipo 5
2. Se inserta el transgen que codifica para el inmunógeno HIVconsv.

HIVconsv es un inmunógeno de células T producido por las células como una proteína quimérica en la que están integrados los dominios altamente conservados en los proteomas de los subtipos A, B, C y D del VIH-1. Se intentó que el tamaño del gen quimérico que la produce fuera de aproximadamente 2.5kbp para adecuarlo a los vectores de vacuna más usados y asegurar una expresión significativa. Codifica 14 de las regiones más conservadas del genoma del VIH-1, cada una entre 27 y 128 aminácidos. (Létoruneau *et al*, 2007) más un 15avo fragmento que incluye un epitopo reconocido por células T CD8+ de rhesus macacos (Mamu-A*01, Allen *et al*, 2000) y ratón (H-2D^d y L^d, Takahashi *et al*, 1998) respectivamente. También se añadió el epitopo del anticuerpos monoclonal mAb PK en al extremo C-terminal del inmunógeno (Hanke *et al*, 1992) para facilitar la detección de la expresión de la proteína.

La transcripción del gen HIVconsv está controlada por el promotor CMV y la señal poliadenilada de BGH y su expresión controlable a través del represor bacteriano tetraciclina-sensible (Stanton *et al* 2008). El casete de expresión se insertó en la región E1 del ChAdV63 por recombinación homóloga en cepa de *E. Coli* 5183.

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

1. ORF6 del adenovirus humano tipo 5 (AdH5)
2. Las secuencias donantes primarias del transgen HIVconsv son 14 fragmentos del genoma del VIH-1 altamente conservados entre los subtipos A, B, C y D.

```
1 MEEKAFSPEVIMFTALSEGATPQDLNMTMLNTVGGHQAAQMMLKDTINE
  EAAEWDNR
2 IYKRWILGLNKIVRMYSVPSILDIRQGPKEPFRDYVDRF
3 ARNCRAPRKKGCWKCCKGEGHQMKDCTERQANFLGKIWPS
4 RWKPKMIGGIGGFIVRQYDQILIEICGHKAIGTVLVGPTPVNIIGRNLLTOI
  GCTLNFPISPIETVPVKLKPQMDGPKVKQWPLTEEKIKALVEICTEMEKEG
  KISKIGPENPYNTPVFAIKKDKSTKW
5 RKLVDRELNKRTQDFWEVQLGIPHPAGLKKKSVTVLDVGDAYFSVPL
  DEGFRKYTAFTIPSINNETPGIRYQYNVLPQGWKGSPIAFQSSMTKILEPF
  RAQNPEIVIQYMDDLYVGSDEIGQHR
6 MENRWQVMIVWQVDRMRIRTWKSLVKHH
7 LTEEAELELAENREILKDPVHGVYDPSKDLIAEIQ
8 YWQATWIPEWEFVNTPLVPLVWYQLEK
9 NVTENFNWKNMVDQMHEDIISLWDQSLKPCVKLTP
10 WVPAHKGIGGNEQVDKLVSGIRKVLFLDGDKAQ
11 AKEIVASCDKCKLGEAMHGQVDCSPGIWQLDCTHLEGVILVAVHVAS
  GYIEAEVIPAETGQETAYFLLKLA
12 MNKELKKIIGQVRDQAEHLKTAVQMAVFIHNFKRKGGIGGYSAGERI
13 WKGPAKLLWKGEGAVIQDNSDIKVVPRRKAIRDYGKQMGAGDCV
14 FLGAAGSTMGAASMTLTVQARQLLSGIVQQNNLLRAIEAQHLLQLTV
  WGIKQ
15 ACTPYDINQMLRGPGRFVITIPNPLGLD
```

El último segmento incluye un epítipo Mamu-A*01 de macaco, un epítipo H-2D^d L^d murino y un epítipo para detección por anticuerpos mAb PK.

La región codificante de la proteína HIVconsv se sintetizó químicamente por GeneArt (Alemania)

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

Tanto el promotor CMV como la secuencia de poliadenilación de BGH están dedicados a favorecer la expresión del gen de interés, permitiendo por un lado el reconocimiento por parte de la RNA polimerasa para la transcripción y por otro aumentando la estabilidad de las moléculas de mRNA sintetizadas.

La función del inmunógeno HIVconsv es la inducción de respuestas inmunitaria de células T citotóxicas VIH-1 específicas dirigidas contra las regiones incluidas en el inserto de ChAdV63.HIVconsv, que pueden ayudar a controlar la infección por VIH-1 de forma eficaz.

El último segmento incluye un epítipo Mamu-A*01 de macaco, un epítipo H-2D^d L^d murino y un epítipo para detección por anticuerpos mAb PK. Su función es la de detección de la expresión del inmunógeno en los ensayos preclínicos en murinos y/o macacos.

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

- En un plásmido libre (.)
- Integrado en el cromosoma (X)
- Otros (especifíquense): integrado en el genoma del adenovirus

- e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o funciones se conozcan?
Sí (.) No (X)
En caso afirmativo, especifíquese: ...

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

La siguiente información está relacionada con el organismo de procedencia del transgen insertado (HIVconsv), el virus de la inmunodeficiencia humana o **VIH-1**

1. Indíquese si es:

- viroide (.)
- virus ARN (X)
- virus ADN (.)
- bacteria (.)
- hongo (.)
- animal:
 - mamíferos (.)
 - insectos (.)
 - peces (.)
 - otro animal (.)
- otro, especifíquese (reino, *phylum* y clase):

HIVconsv es una proteína quimérica sintetizada químicamente por la unión de 14 fragmentos del genoma del VIH-1 (virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1) de entre 27 y 128 aminoácidos cada uno.

2. Nombre completo:

| |
|--|
| i) Orden y taxón superior (animales): ... |
| ii) Familia: <i>Retroviridae</i> |
| iii) Género: <i>Lentivirus</i> |
| iv) Especie: <i>Human</i> |
| v) Subespecie: <i>constituida por fragmentos de los subtipos A, B, C y D</i> |
| vi) Cepa: |
| vii) Cultivar/línea de reproducción: ... |
| viii) Patovar: ... |
| ix) Nombre vulgar: <i>VIH-1, virus de la inmunodeficiencia humana</i> |

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

| | |
|--------|--------|
| Sí (X) | No (.) |
|--------|--------|

En caso afirmativo, especifíquese:

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?

- Humanos (X)
- Animales (.)
- Plantas (.)
- Otros ...

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

Sí (.)

No (X)

No se sabe (.)

En caso alternativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección 11 del anexo III A.

El VIH-1 infecta y destruye directamente las células que son críticas para una respuesta inmunitaria efectiva, explicando las manifestaciones clínicas derivadas de la progresiva inmunodepresión. El VIH-1 es un virus ARN, cuyas principales células diana son los linfocitos CD4+ T-helper, células CD4 de los macrófagos y algunas poblaciones de células dendríticas. Tras la entrada, se inicia en el citoplasma celular la retrotranscripción del genoma viral ARN, cuyo producto de doble cadena ADN se transporta al núcleo celular donde se integra en el ADN cromosómico de la célula infectada, un paso necesario para la síntesis eficiente de ARN viral y consecuente producción de nuevas partículas virales infecciosas. Los lentivirus como el VIH-1, son únicos entre los retrovirus, en generar productos de preintegración capaces de transportarse a la interfase del núcleo de células en reposo secuestradas en fase G1 del ciclo celular.

Las infecciones *in vivo* por VIH-1 se limitan a **humanos y chimpancés** y su transmisión es por contacto con sangre, relaciones sexuales o por transmisión vertical de madre-hijo durante el embarazo y el parto. El curso de la enfermedad en humanos varía enormemente entre las personas infectadas. El tiempo entre la infección y el desarrollo del SIDA –definido por la reducción de los niveles de CD4 por debajo de 200cels/ul o la aparición de enfermedades oportunistas o cáncer definitorias de SIDA, puede ir desde los 6 meses hasta más de 25 años.

Los *lentivirus* se restringen típicamente en su rango de huésped, aunque infecciones cruzadas entre especies de forma natural –o experimental- han sido documentadas. Sin embargo, en los chimpancés -el único primate no humano capaz de infectarse con el VIH-1- no presenta inmunodeficiencia ni enfermedad a largo plazo. Durante la primoinfección por VIH-1 puede aislarse durante algunas semanas el virus circulando de forma intermitente, pero es luego resuelta de forma asintomática en la mayoría de los casos.

Los fragmentos o secuencias incluidos en el inmunogéno HIVconsv no participan en las propiedades patógenas del virus.

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 (X)

No (.)

En caso afirmativo, especifíquese:

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) está clasificado como nivel de bioseguridad de clase 3*D. El HIVconsv sin embargo se produce por síntesis química, no por replicación del VIH-1, y no es patógeno, por lo que no tiene clasificación sobre seguridad.

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

Sí (.)

No (X)

No se sabe (.)

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

ChAdV63.HIVconsv

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 (X)

No (.)

No se sabe (.)

Especifíquese: El ChAdV63.HIVconsv no puede replicar en células que no expresen la región adenoviral E1.

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

Sí (X)

No (.)

No se sabe (.)

Especifíquese: El ChAdV63.HIVconsv no puede replicar en células que no expresen la región adenoviral E1.

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

Sí (X)

No (.)

No se sabe (.)

Especifíquese:

Puesto que la capacidad de replicación de ChAdV63.HIVconsv está restringida a la línea celular HEK293, esto limita enormemente su capacidad de diseminación, puesto que al contrario de los adenovirus del chimpancé o humanos salvajes, la infección no puede transmitirse a través de su hospedador natural.

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

Sí (X)

No (.)

No se sabe (.)

Especifíquese:

ChAdV63.HIVconsv no puede replicar por lo que no es patogénico.

La incapacidad para la replicación impide que a partir de las células originalmente infectadas se transmita a otras, lo que modifica por completo la patogenicidad de forma que los efectos se limitan a los derivados de la infección inicial de células receptoras. Por ello, no se han descrito formas de enfermedad adenoviral en pacientes tratados con vectores adenovirales en el marco de ensayos clínicos.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente:

El virus es estable. Se realizan pruebas para testar la estabilidad genética en diferentes puntos de la producción del lote final mediante análisis de integridad del vector y del inserto (patrón de restricción y secuenciación del genoma completo del virus), pureza, potencia biológica y seguridad (análisis de adenovirus replicativos competentes), tanto del stock viral primario (PVS), del stock de virus de trabajo (WVS), obtenido a los 3 pases virales y purificado en 2 pasos de centrifugación en gradiente de CsCl, así como del producto final formulado y filtrado.

La secuenciación por PCR confirma la presencia del antígeno que codifica para el inserto HIVconsv, así como para descartar la producción de mutaciones o deleciones.

Los adenovirus ChAdV-63 parentales han demostrado ser estables. Hasta ahora se han producido 4 OMG usando el mismo vector ChAdV-63 original con la misma estrategia de clonación y de producción (expresan los insertos ME-TRAP, MSP1, AMA1 y HIVconsv). El primer ChAdV63.ME-TRAP ha demostrado estabilidad desde el 2007 hasta el momento actual (mediciones anuales).

Los controles de estabilidad de los lotes del ChAdV63.HIVconsv preparados para los estudios preclínicos de toxicología y estabilidad no mostraron ningún deterioro del material en ensayos de formación de placas en un periodo de 9 meses. Se ha asignado una vida inicial de almacenamiento (Shelf life) a los lotes de 12 meses cuando se almacenan a -80°C. La estabilidad del lote del ensayo clínico se monitoriza de forma anual titulando el virus mediante ensayo de formación de placa midiendo tanto infectividad como potencia.

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

Sí (.)

No (X)

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 el inciso i) del punto 2 de la letra E de la sección II del anexo III A: ...

El OMG ChAdV63.HIVconsv se trata de un adenovirus recombinante sin capacidad replicativa.

Los adenovirus están clasificados como categoría 2 bajo la directiva 93/88/EEC por su limitada patogenicidad. Los adenovirus humanos causan comúnmente una infección asintomática en humanos, aunque pueden producir infecciones del tracto respiratorio, molestias gastrointestinales o infecciones oculares. Son más comunes en niños. El periodo de incubación es entre 1 y 10 días. La mayoría de la población es seropositiva a más de una subespecie de adenovirus y pueden producir rápidamente anticuerpos neutralizantes contra los adenovirus. El principal huésped es el hombre y la dosis infecciosa mínima es de 150 unidades formadoras de placas por vía intranasal. Normalmente, entran el huésped por el tracto respiratorio o por los ojos a través de aerosoles producidos por individuos infectados. La mayoría de las infecciones son de carácter menor y autolimitadas. Los adenovirus no suelen ser integrativos y generalmente no persisten a largo plazo en los tejidos linfoides.

Las infecciones por adenovirus en los primates no humanos (NHP) son también predominantemente subclínicas, a excepción de algunos casos de neumonía en simios inmunodeprimidos por el SIV.

Los adenovirus recombinantes defectivos han sido utilizados ampliamente en ensayos clínicos, tanto en administración directa como en estrategias de terapia celular (contenidos en el interior de células). Los adenovirus no replicativos que carecen del E1 se clasifican como nivel de bioseguridad de clase 1.

El vector de la vacuna, ChAdV-63 es deficiente para la replicación y tiene al chimpancé como huésped por lo que puede considerarse no patogénico. No presenta un riesgo de integración o activación de provirus latentes.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección:

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

No hay previstas técnicas de detección e identificación en el medio ambiente.

La mayoría de los métodos que se usan en la caracterización final del ChAdV63.HIVconsv durante el desarrollo, procesos de control durante la producción y tests de liberación, son

métodos estandarizados, previamente usados y validados (de forma apropiada para el uso del material en fases clínicas tempranas) para diferentes AdCh63 y otras construcciones virales. Brevemente, tras la clonación del inserto en el vector de interés, el DNA se extrae de la muestra de virus. Mediante PCR, se amplifican secuencias concretas de DNA. Los cebadores de PCR están diseñados de tal forma que son únicos para el transgen HIVconsv. La amplificación del fragmento de DNA del tamaño adecuado confirma la identidad del inserto. La expresión de la proteína HIVconsv por el ChAdV63.HIVconsv se demuestra por inmunofluorescencia en células T HEK293 transfectadas transitoriamente, usando el anticuerpo para el epitopo Pk localizado en el extremo C-terminal de la proteína. La inmunogenicidad del ChAdV63.HIVconsv se demuestra en ratones Balb/c y macacos reshus.

F. Información sobre la liberación

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

El OMG ChAdV63.HIVconsv se ha desarrollado como un candidato a vacuna terapéutica para el VIH-1. Su liberación es necesaria para la realización del primer ensayo clínica en fase I en nuestro país con el candidato a vacuna ChAdV63.HIVconsv en pacientes con infección por el VIH-1. Su primer uso en humanos (Fase I en individuos sanos) se está llevando a cabo en el momento actual en Gran Bretaña.

El presente estudio, el ensayo (EudraCT 2011-000846-39) tiene como objetivo evaluar la seguridad de ChAdV63.HIVcons y MVA.HIVconsv administrados por vía intramuscular según dos esquemas diferentes de vacunación: 0-8 semanas o 0-24 semanas, a pacientes recientemente infectados por el VIH-1 con supresión virológica temprana a los 6 meses del inicio de un esquema de tratamiento antirretroviral con Tenofovir/Emtricitabina y Raltegravir. Si la seguridad es aceptable y los estudios exploratorios de inmunogenicidad son prometedores se desarrollará un ensayo en fase II.

No se espera ningún beneficio ambiental potencial significativo de la liberación del OMG en el ensayo clínico.

Los detalles del diseño del ensayo y de sus objetivos se encuentran en el protocolo adjunto.

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 (X)

No (.)

En caso afirmativo, especifíquese:

Los adenovirus del chimpancé ChAdV63 no se han descritos en nuestra localización geográfica

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

| |
|---|
| <p>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</p> <p>Unidades de VIH de los centros hospitalarios: -Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Crta Canyet s/n, 08916, Badalona -Hospital Clínic, Villarroel, 17, 08036 Barcelona.</p> |
| <p>b) Área del lugar (m²):</p> <p>i) Lugar real de la liberación (m²): habitación del hospital de día o UPIC del centro (Unidad polivalente de investigación clínica) 15m²</p> <p>ii) Área de liberación más amplia (m²): la misma y nunca superior a 15m²</p> |
| <p>c) Proximidad a biotopos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</p> <p>No aplica, la afectación a estas áreas no es posible.</p> |
| <p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</p> <p>No aplica, la afectación de la fauna y flora no es posible</p> |

4. Método y amplitud de la liberación:

| |
|---|
| <p>a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</p> <p>Se incluirán 20 pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión. Los 10 primeros pacientes se incluirán en el esquema de vacunación de 0-24 semanas (Rama A). Los siguientes 10 pacientes se incluirán en el esquema de vacunación 0-8 semanas (Rama B).</p> <p>En total se calcula que se administraran un máximo de 20 viales (pacientes extra por pérdidas) con una dosis de 5×10^{10} vp (partículas virales) por vial.</p> |
| <p>b) Duración de la operación:</p> <p>Cada vacunación dura aproximadamente unos minutos. El periodo de reclutamiento (y de administración de la dosis de ChAdV63.HIVconsv) de los 20 participantes se calcula</p> |

se realizará a lo largo de un año. El seguimiento total del estudio es de 72 semanas.

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

El OMG se libera únicamente para uso clínico

El personal implicado en la preparación del producto celular trabaja según las condiciones especificadas en la normas de Buenas Practicas Clínicas y de Buenas Prácticas de Fabricación. El Laboratorio GMP ubicado en Oxford, Gran Bretaña, prepara y envasa el producto en viales sellados herméticamente y etiquetados en forma adecuada. Los viales serán importados desde Gran Bretaña mantenidos a -80C y almacenados hasta su uso en las unidades de farmacia de los centros participantes. La administración se realiza bajo responsabilidad del investigador, de acuerdo con un protocolo clínico y respetando las Normas de Buena Práctica Clínica.

El personal que administrará el producto celular utilizará ‘precauciones universales’ y técnicas estériles (guantes, mascarillas y batas desechables). El producto se preparará en condiciones asépticas, en cumplimiento adecuado a la preparación de inyectables. El área utilizada para la preparación para su inyección debe descontaminarse antes y después de la manipulación con una disolución desinfectante estándar (ej, lejía >1.6 °Cl; ej, 5 gramos de cloro activo por litro de agua)

El lugar de inoculación de la vacuna se cubrirá apropiadamente. Los lugares de administración del producto (Hospital de día) se limpiarán con hipoclorito sódico diluido al 1%, inmediatamente después de la administración. El traslado del material contaminado se realizará en contenedor amarillo herméticamente sellado o en una bolsa roja de grosor especial etiquetada mediante la pegatina de RESIDUOS SANITARIOS – GRUPO III.

Todas las transferencias de la preparación deben realizarse utilizando un contenedor cerrado. Más aún, los empleados seguirán la política hospitalaria o clínica estándar recomendada para la manipulación de vacunas con virus vivos.

En caso de contaminación accidental, cada superficie contaminada deberá tratarse de acuerdo con los procedimientos hospitalarios convencionales para productos infectados. Todo el personal implicado en la manipulación del producto debe ser informado de que en caso de contaminación cutánea hay que lavar inmediatamente la piel profusamente con agua y desinfectar localmente con yodo al 4% y, en caso de contaminación ocular, se recomienda lavar y enjuagar únicamente con agua. Se debe realizar asimismo una evaluación por el oftalmólogo tan pronto como sea posible. No está proyectado ningún análisis biológico específico para el personal que maneje el producto.

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

No aplica. Todas las vacunaciones se realizaran en las unidades de VIH de los centros hospitalarios participantes.

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

El mismo OMG se está utilizando en el momento actual en el primer ensayo fase I (HIV-CORE 002) en individuos sanos en Gran Bretaña. En GB el OMG ha sido catalogado como de liberación contenida.

HIV-CORE 002 (Eudract: 2010-018439-16) es un estudio randomizado simple ciego controlado con placebo que evalúa la seguridad de HIVconsv liberado en diferentes regímenes en individuos sanos: como 3 primes en formulación DNA seguidos de un boost usando ChAdV63 y MVA (DDDCM y DDDMC) o como un prime usando ChAdV63 seguido de un boost con MVA (CM). Hasta el momento (4 de octubre de 2011), 2 individuos han recibido 5×10^9 vp y 8 individuos han recibido 5×10^{10} de ChAdV63.HIVconsv, sin objetivar efectos adversos significativos y excelente tolerabilidad. En total, se prevé administrar el ChAdV63.HIVconsv a las dosis de 5×10^{10} (como las que se usaran en el presente estudio) a 24 individuos. Las vacunaciones y el seguimiento están en curso en el momento actual.

No ha sido previamente usado en nuestro país.

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

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

| |
|--|
| i) Orden y taxón superior (animales): primates |
| ii) Familia: hominidae |
| iii) Género: Homo |
| iv) Especie: sapiens |
| v) Subespecie: sapiens |
| 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):

Desarrollo de respuestas celulares citotóxicas VIH –específicas dirigidas contra las regiones incluidas en el inmunógeno HIVconsv.

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

La posibilidad de transferencia génica a otras especies es mínima en las condiciones de liberación propuestas para el OMG.

Al tratarse de un virus defectivo incapaz de replicarse, no se prevé ninguna interacción con otros organismos del medio ambiente.

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:

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

Al tratarse de un virus defectivo incapaz de replicarse, así como por las modalidades de liberación que se prevén en este estudio, no es probable que el OMG pueda ser liberado al ecosistema así como su diseminación desde el 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 aplica

| |
|---|
| i) Orden y taxón superior (animales): ... |
| ii) Familia: ... |
| iii) Género: ... |
| iv) Especie: ... |
| v) Subespecie: ... |
| vi) Cepa: ... |
| vii) Cultivar/línea de reproducción: ... |
| viii) Patovar: ... |
| ix) Nombre vulgar: ... |

7. Probabilidad de intercambio genético in vivo:

| |
|--|
| a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: Altamente improbable |
| b) De otros organismos al OMG: Altamente improbable |
| c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: Ninguna, dado que el HIVconsv es una proteína quimérica diseñada exclusivamente para la inducción de respuesta celular específica a través de la unión de 14 fragmentos del genoma del VIH, por lo que no es patogénica. |

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

No los hay

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

No aplica

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG:

Los adenovirus recombinantes defectivos han sido utilizados ampliamente en ensayos clínicos, tanto en administración directa como en estrategias de terapia celular (contenidos en el interior de células). La mayoría de los estudios no han detectado liberación viral en muestras biológicas (esputo, saliva, orina, heces) y en los pocos en los que se ha determinado la posibilidad de liberación a través de la orina o saliva, suele desaparecer a los dos días de la administración. Es importante resaltar que en ningún caso se detectaron adenovirus con capacidad de replicación que indicaran la ocurrencia de fenómenos de recombinación *in vivo* (Grace, 2000).

Basándose en esta información, no se ha planificado, en la propuesta actual ni en el ya iniciado HIV-CORE02, ninguna detección viral específica relacionada con el ChAdV63.HIVconsv en líquidos biológicos ni en sangre.

Se realizará monitorización de efectos secundarios del tratamiento en ensayo mediante exploración física, analíticas de sangre y orina y comunicación de eventos adversos. La evaluación de la seguridad se realizará a lo largo de la participación de los pacientes en el ensayo clínicos y hasta 48 semanas después de la última inyección en el estudio (ver detalle en protocolo adjunto).

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema:

No planificados dado que el OMG no se encuentra de manera natural en el medio ambiente y tiene carácter no replicativo por lo que se considera que no hay posibilidades de que haya repercusiones en el ecosistema del OMG con capacidad infecciosa.

Se monitorizaran de forma clínica a los pacientes

3. Tamaño del área de seguimiento (m²):

No aplicable: el OMG se administra a los pacientes mediante inyección intramuscular en salas hospitalarias, como se ha descrito en la sección F.

4. Duración del seguimiento:

La evaluación de la seguridad se realizará a lo largo de la participación de los pacientes en el ensayo clínicos y hasta 48 semanas después de la última inyección en el estudio.

5. Frecuencia de seguimiento:

Visitas de monitorización durante las que se evaluará la seguridad, se realizarán a la semana tras la vacunación y después cada 12 semanas hasta el final del seguimiento. Se llevarán a cabo visitas de monitorización adicionales durante cada inyección del OMG.

I. Información sobre el tratamiento post-liberación y el tratamiento de residuos

1. Tratamiento del lugar tras la liberación:

El punto de inyección se cubrirá con una tirita o esparadrapo. El lugar de liberación se limpiará con hipoclorito sódico diluido al 1%, y con desinfectantes aprobados por uso GMP, inmediatamente después de la liberación.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación:

El traslado del material utilizado para la preparación e inyección del OMG se realizará en contenedor amarillo herméticamente sellado o en una bolsa roja de grosor especial etiquetada mediante la pegatina de RESIDUOS SANITARIOS – GRUPO III y descontaminarse antes de desecharlo.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Viales de vacuna, agujas, guantes, batas, mascarilla, tiritas/esparadrapo (20 pacientes en total)

3. b) Tratamiento de los residuos

Los residuos del material restante del procesamiento con microorganismos modificados genéticamente, así como los materiales en contacto con los anteriores, se consideran residuos sanitarios específicos (Grupo III), y se gestionarán como tal. Se introducirán en los siguientes recipientes:

A. Residuos Infecciosos Sólidos.

Deben ir siempre en bolsa roja como Residuos Sanitarios de Grupo III.

B. Residuos de Objetos Cortantes o Punzantes.

Se depositarán en contenedores específicos, rígidos y estancos, color amarillo, adecuados en tamaño y forma al uso que se les va a dar.

La retirada y el cierre final, tanto de las bolsas como de los contenedores, se llevará a cabo por personal adecuadamente formado y siguiendo las medidas de protección adecuadas.

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:

En caso de contaminación el personal involucrado en la preparación, envasado o administración del producto celular se notificará al investigador principal y al Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Todo el personal recibirá instrucciones sobre los procedimientos a actuar en caso de liberación accidental.

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

El lugar en el que se produzca la liberación se limpiará con hipoclorito sódico diluido al 1%.

3. Métodos de eliminación o de 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:

En el caso de contacto con la piel se realizarán lavados enérgicos y posteriormente se desinfectará con una solución con Yodo al 4%.

En caso de contacto con los ojos se realizarán lavados con suero salino por un tiempo no inferior a los 15 minutos. El sujeto tendrá que ser valorado por un oftalmólogo en el menor tiempo posible.

En caso de pinchazo accidental se realizara inmediatamente abundante lavado con agua y jabón y posteriormente la zona de punción será desinfectada con solución de Yodo al 9-12% durante al menos 5 minutos o con solución con hipoclorito sódico de 10 g/l .

Los pacientes incluidos en el ensayo clínico serán monitorizados como está previsto por el protocolo según normas de buenas prácticas clínicas. Se registraran y notificaran los acontecimientos adversos según los procedimientos detallados en el protocolo.

Debido a las modalidades de administración el riesgo de liberación ambiental accidental es muy bajo. Además al tratarse de un virus sin capacidad replicativa, el riesgo ambiental consecuente a liberación accidental puede considerarse mínimo.