

BN-IMMUNOTHERAPEUTICS

PROSTVAC-VF

Parte C:

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

Índice

A.	Información de carácter general	1
B.	Información sobre el organismo receptor o sobre los organismos parentales de los que se deriva el OMG.....	5
C.	Información sobre la modificación genética	14
D.	Información sobre el organismo o los organismos de los que se deriva el fragmento de inserción (donante).....	20
E.	Información sobre el organismo modificado genéticamente	22
F.	Información sobre la liberación.....	28
G.	Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre este	32
H.	Información sobre el seguimiento	35
I.	Información sobre el tratamiento posliberación y el tratamiento de residuosInformación sobre planes de actuación en caso de emergencia.....	36

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

A. Información de carácter general:

1. Detalles de la notificación

a) Estado miembro de la notificación:	ESPAÑA
b) Número de la notificación:	B/ES/12/14
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	01/12/2011
d) Título del proyecto:	Ensayo de eficacia aleatorizado de doble ciego y fase 3 de PROSTVAC-V/F ± FEC-GM en hombres que tienen cáncer de próstata asintomático o mínimamente sintomático metastásico resistente a la castración.
e) Período propuesto para la liberación:	Está previsto que el reclutamiento del estudio BNIT-PRV-301 comience en la UE en la primera mitad de 2012. El período de tratamiento activo de este estudio será de alrededor de 5 meses. La fecha de la liberación final será cuando alrededor de 50 pacientes hayan completado el período de tratamiento activo en los centros designados de España

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa:	BN ImmunoTherapeutics, Inc. 2425 Garcia Avenue Mountain View, CA 94043 Estados Unidos Persona de contacto: Heidi Petersen Sra. Directora de Regulatory Affairs (650) 681-4656
-------------------------------------	--

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, indique el código del país: AT, BE, CZ, DE, DK, EE, ES, FR, LT, NL, PL, UK	

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

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

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: Estado miembro de la notificación: AUSTRALIA, CANADÁ, CHILE, ISLANDIA, ISRAEL, MÉXICO, PANAMÁ, RUSIA, SUIZA y EE UU - Número de la notificación: IND en EEUU 13946	

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

PROSTVAC-V y PROSTVAC-F son poxvirus recombinantes que coexpresan cada uno el antígeno prostático específico humano y moléculas coestimuladoras humanas. PROSTVAC-V y PROSTVAC-F provienen de las cepas vacunales de vaccinia y de la viruela aviar, respectivamente.

No se espera que la liberación de PROSTVAC-V y PROSTVAC-F del modo indicado en esta solicitud origine efectos adversos en el medio ambiente. Los datos que respaldan esta valoración son los siguientes:

- La comparabilidad de los virus originales y recombinantes. PROSTVAC-V y PROSTVAC-F son comparables con sus virus progenitores no recombinantes correspondientes en cuanto a características de crecimiento y estabilidad en el entorno. Los transgenes humanos añadidos no han alterado esencialmente las propiedades intrínsecas de los virus. Por consiguiente, PROSTVAC-V y PROSTVAC-F no han adquirido ninguna propiedad fenotípica conocida que aumente su riesgo para el medio ambiente respecto al asociado con el uso de los virus progenitores no recombinantes correspondientes.

- El riesgo mínimo de transferencias de genes. La replicación de los poxvirus se produce íntegramente en el citoplasma; por lo tanto, el ADN de PROSTVAC V/F es extracromosómico y no está integrado. Como resultado, no está sujeta a fenómenos que puedan originar reordenación o recombinación en los sujetos participantes en el estudio. Los poxvirus se eliminan del huésped en varios días en el caso de PROSTVAC-F y en semanas en el de PROSTVAC-V.
- El riesgo mínimo de diseminación de virus. Los estudios de diseminación de virus de PROSTVAC y de poxvirus relacionados generados utilizando el mismo virus progenitor que para PROSTVAC-V indican que se produce diseminación vírica pasajera en el lugar de la vacunación. La diseminación de poxvirus desde puntos distintos del de la vacunación es rara y no se ha notificado con ningún poxvirus recombinante. La vacunación subcutánea, que es la vía de administración prevista de PROSTVAC-V, reduce la frecuencia de diseminación vírica en comparación con la vía convencional de escarificación utilizada para el virus vaccinia como vacuna antivariólica. La diseminación de virus en el lugar de la vacunación se contiene mediante vendajes, que reducen aún más la liberación al entorno.
- El riesgo mínimo de transmisión por contacto. La transmisión por contacto de la vacuna antivariólica basada en vaccinia es rara. No se ha notificado en seres humanos la transmisión secundaria de poxvirus recombinantes, incluidos PROSTVAC-V y PROSTVAC-F. El riesgo de transmisión se reduce mediante el uso de las precauciones universales por los trabajadores sanitarios y la instrucción a los pacientes en la higiene y los cuidados adecuados del lugar de la vacunación.
- El riesgo mínimo de persistencia en el entorno. Aunque los poxvirus son relativamente estables a temperaturas inferiores a la de congelación, pierden viabilidad a temperaturas más altas. Además, los poxvirus se inactivan fácilmente con varios detergentes, por lo que los vertidos accidentales pueden contenerse y no es probable que originen la diseminación de PROSTVAC-V o PROSTVAC-F en el entorno. No es probable que el entorno general favorezca la propagación de estos virus, que precisan células eucariotas concretas para su replicación, y los virus desaparecen a temperaturas ambiente.

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

1. Identificación del organismo receptor o parental

a) Indíquese si el organismo receptor o parental es :	
Viroide	<input type="checkbox"/>
Virus ARN	<input type="checkbox"/>
Virus ADN	<input checked="" type="checkbox"/>
Bacteria	<input type="checkbox"/>
Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/> (especifique el phylum y la clase)
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre: **PROSTVAC-V (virus vaccinia)**

i) Orden y taxón superior (animales): NA Familia Poxviridae ; Subfamily: Chordopoxvirinae
ii) Género: Orthopoxvirus
iii) Especie: Vaccinia
iv) Subespecie: No procede
v) Cepa: New York City Board of Health Vaccine (NYCBH)
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No procede
vii) Nombre vulgar: No procede

Nombre: **PROSTVAC-F (virus de la viruela aviar)**

i) Orden y taxón superior (animales): NA Familia Poxviridae ; Subfamily: Chordopoxvirinae
ii) Género: Avipoxvirus
iii) Especie: Viruela aviar
iv) Subespecie: No procede
v) Cepa: POXVAX-TC, una cepa vacunal adaptada a cultivo tisular
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): No procede
vii) Nombre vulgar: No procede

3. Distribución geográfica del organismo

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

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

4. Hábitat natural del organismo

a) Si es un microorganismo:	
Agua	<input type="checkbox"/>
Suelo, en libertad	<input type="checkbox"/>
Suelo, en simbiosis radiculares de plantas	<input type="checkbox"/>
En simbiosis con sistemas foliares o caulinares de plantas	<input type="checkbox"/>

<p>En simbiosis con animales</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Los avipoxvirus están distribuidos por todo el mundo. El virus de la viruela aviar infecta y causa enfermedad en las aves de corral. PROXVAC-TC, el virus parental de PROSTVAC-F, es una cepa vacunal del virus de la viruela aviar que se utiliza como vacuna para la prevención de la infección por la viruela aviar en aves de corral.</p>
<p>Otros , (especifíquense): Vaccinia (cepa NYCBH), virus parental de PROSTVAC-V, es una vacuna para la prevención de la infección por la viruela en seres humanos. No tiene reservorios animales conocidos</p>	
<p>b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No procede</p>	

5.a) Técnicas de detección

La confirmación de la identidad y la estructura genómica de los virus recombinantes se realiza mediante (1) Amplificación por RCP de los genes y las regiones de flaqueo insertados; (2) Análisis FACS utilizando anticuerpos específicos para PSA, B7.7, ICAM-1, LFA-3 y del vector para determinar la coexpresión de todo el antígeno derivado del fragmento insertado en las células huésped, y (3) Inmunotransferencia tipo Western blot empleando anticuerpos específicos para PSA, B7.7, ICAM-1 y LFA-3 para determinar el peso molecular y la identidad de los polipéptidos expresados por los virus recombinantes en estirpes celulares.

5.b) Técnicas de identificación

Véase 5ª.

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 <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: <u>Virus Vaccinia</u> : Grupo 2 del ACDP <u>Virus de la viruela aviar</u> : nivel de bioseguridad 1 (definido por los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos, criterios del nivel de bioseguridad de laboratorio).	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:		
humanos	<input checked="" type="checkbox"/>	
animales	<input checked="" type="checkbox"/>	
plantas	<input type="checkbox"/>	
otros	<input type="checkbox"/>	

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

Patogenicidad, incluidas infectividad, toxigenicidad, virulencia, alergenicidad, portador (vector) de patógeno, vectores posibles, gama de huéspedes incluidos organismos no diana y posible activación de virus latentes (provirus) y capacidad para colonizar otros organismos

Virus de la vacuna (PROSTVAC-V)

Las reacciones normales a la vacuna antivariólica son leves y autolimitadas, e incluyen fiebre, mialgia, cefalea, fatiga, escalofríos, náuseas, dolor y eritema en el punto de vacunación y linfadenopatía local. Las reacciones adversas leves que pueden aparecer después de la vacunación son sobreinfección bacteriana del lugar de la vacunación, eritema multiforme y vacuna generalizada. Son acontecimientos adversos muy raros, pero graves y potencialmente peligrosos para la vida, la vaccinia progresiva (VP), el eccema vacunal (EV) y la encefalitis posvacunal (EPV).

El virus vaccinia causa una infección pasajera, con eliminación de componentes víricos durante varias semanas. Las células del huésped infectadas por el virus vaccinia tienen una vida breve (días) y mueren a causa de una mezcla de apoptosis/necrosis. El virus vaccinia se replica en el citoplasma de las células infectadas, y el ADN vírico no se integra en el ADN de la célula huésped. Así pues, la vacuna es incapaz de colonizar los organismos huéspedes que infecta.

En cuanto a la toxigenicidad y la alergenicidad, no se observaron cambios de importancia biológica ni signos de efectos toxicológicos adversos en estudios de seguridad en roedores o en primates no humanos. Además, se ha administrado previamente PROSTVAC-V a más de 300 sujetos en ocho estudios clínicos de fases 1 y 2 (véase el **apartado 32**) sin que se notificaran efectos tóxicos ni alergénicos. Los acontecimientos adversos (AA) más frecuentes relacionados con PROSTVAC-V observados hasta ahora han sido reacciones en el punto de inyección, todas ellas de intensidad \leq grado 2.

PROSTVAC-F

La infección por el virus de la viruela aviar productiva se limita *in vivo* a determinadas especies de aves, incluidos pollos, pavos y palomas, e *in vitro* a células derivadas de especies aviares. Aunque se produce expresión génica mediada por la viruela aviar en células no aviares infectadas, la infección de las especies de mamíferos no causa enfermedad. Además, como el virus de la viruela aviar no es capaz de replicarse en las especies de mamíferos, es incapaz de colonizar estas especies.

El virus parental utilizado para generar PROSTVAC-F, denominado TBC-FPV, se aisló en placa a partir de una cepa vacunal adaptada para cultivo tisular de FPV (POXVAC-CT), que es una vacuna para aves de corral autorizada por el USDA fabricada por Schering-Plough Corporation. No se han notificado efectos adversos sobre el entorno, otras especies de aves ni manipuladores de animales con el uso de POXVAC-TC.

En cuanto a la toxigenicidad y la alergenicidad, no se observaron cambios de significancia biológica ni signos de efectos toxicológicos adversos en estudios de seguridad en roedores o en primates no humanos. Además, se ha administrado previamente PROSTVAC-V a más de 300 sujetos en ocho estudios clínicos de fases 1 y 2 sin que se notificaran efectos tóxicos o alergénicos.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

Vaccinia:

No procede; el virus de la vacuna carece de reservorios animales naturales conocidos.

Viruela aviar:

La cepa vacunal del virus de la viruela aviar utilizado para generar PROSTVAC-F se emplea de forma generalizada para la prevención en pollos de la enfermedad por el virus de la viruela aviar salvaje. No es virulenta y no causa enfermedad.

El virus de la viruela aviar salvaje causa una infección vírica de propagación lenta en pollos y pavos. La duración de la evolución de la enfermedad en cada ave es de tres a cinco semanas. El virus se replica en el citoplasma de las células aviares infectadas, lo que origina un efecto citopático característico (ECP) a los 4 a 6 días de la infección.

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

La liberación de PROSTVAC-VF consistirá en la vacunación de voluntarios en centros sanitarios autorizados. En estos voluntarios, PROSTVAC-V (virus de la vacuna) causará una infección pasajera con eliminación de componentes víricos durante varias semanas. Las células del huésped infectadas por el virus de la vacuna tienen una vida breve (días) y mueren a causa de una mezcla de apoptosis/necrosis. PROSTVAC-F (virus de la viruela aviar) no se replica en seres humanos

c) Modo de reproducción

Otros vírica

Sexual

Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción:

Los virus vaccinia y de la viruela aviar son inactivados rápidamente por varios desinfectantes. Además de por sustancias químicas, estos virus son inactivados por la exposición a luz ultravioleta y a temperaturas crecientes. Por ejemplo, cuando se conservan a 25 °C los virus pierden viabilidad durante un período de semanas conservados en agua, y en cuestión de días cuando se conservan desecados.

9. Capacidad de supervivencia

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

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| (i) endosporas | <input type="checkbox"/> |
| (ii) quistes | <input type="checkbox"/> |
| (iii) esclerocios | <input type="checkbox"/> |
| (iv) esporas
asexuales(hongos) | <input type="checkbox"/> |
| (v) esporas sexuales
(hongos) | <input type="checkbox"/> |
| (vi) huevos | <input type="checkbox"/> |
| (vii) pupas | <input type="checkbox"/> |
| (viii) larvas | <input type="checkbox"/> |
| (ix) otras (especifiquense) | Ninguna |

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

Vaccinia y la viruela aviar son virus vivos y no forman estructuras. La capacidad de supervivencia depende de la capacidad para replicarse en el interior de una célula huésped.

Los poxvirus tienen capacidad para sobrevivir durante períodos de tiempo considerables en materiales secos como las costras de vacunación desprendidas. Son también relativamente estables cuando se conservan congelados o liofilizados en condiciones cuidadosamente controladas. No obstante, la estabilidad disminuye notablemente a medida que aumenta la temperatura. En condiciones ambientales normales, cabe esperar que PROSTVAC-V y PROSTVAC-F pierdan viabilidad en días o semanas. Además, los poxvirus son inactivados fácilmente por varios detergentes.

10.a) Vías de diseminación

La transmisión del virus vaccinia exige un contacto íntimo. La transmisión por contacto del virus vaccinia como vacuna antivariólica es rara; se produce en uno a tres de cada 50.000 vacunado en estudios en seres humanos. La transmisión por contacto del virus vaccinia recombinante, incluido PROSTVAC-V, no se ha notificado en estudios en seres humanos. Se ha demostrado la transmisión del virus vaccinia recombinante entre animales en contacto estrecho después de la vacunación oral, pero no después de la vacunación subcutánea.

No se ha notificado la transmisión por contacto de avipoxvirus recombinantes, incluido PROSTVAC-F, en estudios en seres humanos. La transmisión de vacunas recombinantes basadas en cepas vacunales de avipoxvirus es rara en especies de aves permisivas. La transmisión de virus de la viruela aviar no patógeno sólo se ha observado en pollos y es rara incluso en esta especie, que apoya la replicación productiva del virus de la viruela aviar

10.b) Factores que afectan a la diseminación

La posibilidad de escape, dispersión o establecimiento de PROSTVAC-V o PROSTVAC-F en el entorno es baja. Los poxvirus no pueden reproducirse en ausencia de una célula huésped sensible. La replicación del virus vaccinia está limitada a determinados huéspedes vertebrados de sangre caliente. El virus vaccinia carece de reservorios animales naturales conocidos, aunque se ha propuesto que el poxvirus del búfalo en la India es una subespecie de virus vaccinia y se ha comunicado que el virus Cantagalo de seres humanos y ganado bovino en Brasil es un virus similar a vaccinia. El virus de la viruela aviar tiene una gama de huéspedes limitada *in vivo* a determinadas aves, y la cepa de la viruela aviar utilizada para PROSTVAC-F no es virulenta.

Los poxvirus no pueden formar esporas ni generar otras estructuras especializadas para mejorar su supervivencia en el medio ambiente. No es probable que el entorno general favorezca la propagación de estos virus, que precisan células eucariotas concretas para su replicación, y los virus desaparecen a temperaturas ambiente.

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)

Ninguna

C. Información sobre la modificación genética

1. Tipo de modificación genética:

- | | |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| i) Inserción de material genético | <input checked="" type="checkbox"/> |
| ii) Eliminación de material genético | <input checked="" type="checkbox"/> |
| iii) Sustitución de una base | <input type="checkbox"/> |
| iv) Fusión celular | <input type="checkbox"/> |
| v) Otro (especifíquese) | <input type="checkbox"/> |

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

El resultado pretendido de la modificación genética era la generación de virus recombinantes de vaccinia y de la viruela aviar útiles para el tratamiento del cáncer de próstata.

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

Sí

No

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

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

Sí

No

En caso negativo, pase a la pregunta 5

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

a) Tipo de vector	
plásmido	<input checked="" type="checkbox"/>
bacteriófago	<input type="checkbox"/>
virus	<input type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	<input type="checkbox"/>
b) Identidad del vector: PROSTVAC-V: Vector plasmídico pT2240 PROSTVAC-F: Vector plasmídico pT2246 Para ambos vectores plasmídicos, el esqueleto del plásmido, incluidos el origen bacteriano de la replicación y el gen de resistencia a la ampicilina, se obtuvo del vector plasmídico pUC8 comercializado	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: <i>Escherichia coli</i>	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	El esqueleto plasmídico contiene el gen de resistencia a la ampicilina para permitir la selección en células bacterianas; sin embargo, el gen de resistencia a la ampicilina no está presente en el OMG final
Otras, (especifíquense)	
Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:	

e) Fragmentos constituyentes del vector

- Los vectores plasmídicos utilizados para la inserción de genes en los virus vaccinia y de la viruela aviar contienen los elementos siguientes: un origen procariota de la replicación para permitir la amplificación del vector en un huésped bacteriano;
- el gen que codifica la resistencia al antibiótico ampicilina, para permitir la selección de células huésped procariotas que contengan el plásmido;
- secuencias de ADN homólogas al genoma de vaccinia o de la viruela aviar, que dirigen la inserción de secuencias extrañas en esta región mediante recombinación homóloga;
- el gen *lacZ* de *E. coli*, flanqueado por secuencias repetidas;
- un gen quimérico formado por el promotor de transcripción 40K de vaccinia unido al gen PSA modificado;
- un gen quimérico formado por el promotor de transcripción 30K de vaccinia unido al gen LFA-3;
- un gen quimérico formado por el promotor de transcripción I3 de vaccinia unido al gen ICAM-1;
- un gen quimérico formado por el promotor de la transcripción sE/L unido al gen B7.1.

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

i) transformación

ii) electroporación

iii) macroinyección

iv) microinyección

v) infección

vi) otros, (especifíquense). Se emplea el método de precipitación con fosfato cálcico, el vector plasmídico se transfecta al interior de fibroblastos de embrión de pollo primarios (CEF) infectados por el poxvirus parental, y la recombinación entre las secuencias del poxvirus en el plásmido y el ADN correspondiente del genoma del virus tiene como resultado la inserción en el genoma vírico de los genes quiméricos situados en el plásmido.

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

i) transformación	<input type="checkbox"/>
ii) microinyección	<input type="checkbox"/>
iii) macroencapsulación	<input type="checkbox"/>
iv) macroinyección	<input type="checkbox"/>
v) otros, (especifiquense)	<input type="checkbox"/>

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: Tanto en PROSTVAC-V como en PROSTVAC-F, el fragmento de inserción comprende las secuencias de codificación de los cuatro transgenes humanos (PSA, B7.1, ICAM-1 y LFA-3) junto con sus regiones de control de la transcripción asociadas

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

Las partes constitutivas del fragmento de inserción se indican en el apartado 4e anterior. Las fuentes de cada componente son:

Promotores de la transcripción. El elemento promotor 40K se aisló como un fragmento Dra I-FnuD II de 161 pb de la región Hind III H del virus vaccinia. El elemento promotor 30K (M2L) se aisló como un fragmento Sal I-Rsa I de 415 pb de la región Hind III M del genoma de vaccinia. El elemento promotor I3 se aisló mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) de una secuencia de 201 pb inmediatamente a la región 5' del codón iniciador de la traducción del gen I3.

Gen del PSA. El gen que codifica el PSA se aisló en el National Cancer Institute mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa de ADNc procedente de ARN de la estirpe celular humana LNCaP (CRL 1740, American Type Culture Collection (ATCC), Rockville, MD), cuyo origen fue una lesión metastásica de un adenocarcinoma de próstata. El gen del PSA se modificó mediante mutagénesis *in vitro* para expresar la proteína de longitud completa con un epítipo alterado que se ha demostrado que potencia la inmunogenicidad. Esta mutación cambió el aminoácido codificado en la posición 155 de isoleucina a leucina.

Gen del LFA-3. El gen que codifica el LFA-3 se aisló en el National Cancer Institute mediante amplificación por RCP de ADNc Quick-Clone de bazo humano (Clontech Inc.) utilizando la secuencia publicada.

Gen de la ICAM-1. El gen que codifica la ICAM-1 se aisló en el National Cancer Institute mediante amplificación por RCP de ADNc transcrito inversamente a partir de ARN de una estirpe de linfocitos B transformada por virus de Epstein-Barr obtenida de un varón sano, utilizando la secuencia publicada.

Gen de B7.1. El gen que codifica B7.1 se aisló en el National Cancer Institute mediante amplificación por RCP de ADNc derivado de ARN de la estirpe celular humana Raji (ATCC # CCL 86), utilizando la secuencia publicada.

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

El gen quimérico formado por el promotor de la transcripción 40K de vaccinia unido al gen del PSA dirige la expresión del antígeno prostático específico asociado al tumor en las células humanas. El antígeno del PSA expresado se procesa y se expresa en la superficie de las células presentadoras de antígenos (CPA) dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

Los tres genes quiméricos que forman TRICOM (es decir, un gen quimérico integrado por el promotor de la transcripción 30K de vaccinia unido al gen del LFA-3; un gen quimérico integrado por el promotor de la transcripción I3 de vaccinia unido al gen de la ICAM-1, y un gen quimérico integrado por el promotor de la transcripción sE/1 unido al gen de B7.1) dirigen la expresión de estas tres moléculas coestimuladoras humanas.

La vacunación con PROSTVAC-V origina la expresión simultánea por las células infectadas de epítomos de PSA en combinación con las moléculas coestimuladoras. Se espera que la coexpresión del PSA en el contexto de las moléculas de TRICOM potencie la respuesta inmunitaria de linfocitos T contra el PSA.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense):

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

Sí

No

En caso afirmativo , especifíquese:

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

1. Indíquese si es:

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

2. Nombre completo

i) Orden y taxón superior (animales): Primates, Hominidae
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: Sapiens
v) Subespecie: No procede
vi) Cepa: No procede
vii) Cultivar/línea de reproducción: No procede
viii) Patovar: No procede
ix) Nombre vulgar: Ser humano

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

Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		
(a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
(b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A:		

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 <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese:	

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

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

E. Información sobre el organismo modificado genéticamente

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

a) ¿Se diferencia el OMG del receptor en lo que a capacidad de supervivencia se refiere?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese		
b) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta al modo o índice de reproducción?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese:		
c) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la diseminación?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese:		
d) ¿Se diferencia en algo el OMG del receptor en lo que respecta a la patogenicidad?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
Especifíquese:		

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

Se secuencian el genoma completo del virus de siembra de trabajo (WSV) y el genoma completo de un lote industrial de PROSTVAC-V y PROSTVAC-F. Además, la identidad de cada lote de producción se demuestra mediante RCP, inmunotransferencia (Western blot) y análisis de sitios de restricción. En conjunto, esta prueba proporciona una verificación de la estabilidad genética

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo: PROSTVAC-V únicamente		
a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input checked="" type="checkbox"/>
	animales	<input checked="" type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>

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

Los detalles sobre la patogenicidad: infectividad, toxigenicidad, virulencia, alergenicidad, portador (vector) de patógeno, vectores posibles, gama de huéspedes incluidos los organismos que no sean objeto de la investigación y posible activación de virus latentes (provirus) y capacidad para colonizar otros organismos, se describe a continuación

PROSTVAC-V (virus vaccinia)

Las reacciones normales a la vacunación con PROSTVAC-V son leves y autolimitadas, e incluyen fiebre, mialgia, cefalea, fatiga, escalofríos, náuseas, dolor y eritema en el punto de vacunación y linfadenopatía local. Las reacciones adversas leves que pueden aparecer después de la vacunación son sobreinfección bacteriana del lugar de la vacunación, eritema multiforme y vaccinia generalizada. Son acontecimientos adversos muy raros, pero graves y potencialmente peligrosos para la vida, la vaccinia progresiva (VP), el eccema vacunal (EV) y la encefalitis posvacunal (EPV).

La replicación *in vivo* del virus vaccinia se limita a determinados huéspedes vertebrados de sangre caliente, incluidos el ser humano y especies animales como ganado, gatos, ratones, conejos y cerdos. Sin embargo, no parece que el virus aparezca naturalmente en los seres humanos, y no tiene reservorio animal conocido.

El virus vaccinia causa una infección pasajera, con eliminación de componentes víricos durante varias semanas. Las células del huésped infectadas por el virus vaccinia tienen una vida breve (días) y mueren a causa de una mezcla de apoptosis/necrosis. El virus vaccinia se replica en el citoplasma de las células infectadas, y el ADN vírico no se integra en el ADN de la célula huésped. Así pues, la vacuna es incapaz de colonizar los organismos huéspedes que infecta.

En cuanto a la toxigenicidad y la alergenicidad, no se observaron cambios de importancia biológica ni signos de efectos toxicológicos adversos en estudios de seguridad en roedores o en primates no humanos. Además, se ha administrado previamente PROSTVAC-V a más de 300 sujetos en ocho estudios clínicos de fases 1 y 2 (véase el **apartado 32**) sin que se notificaran efectos tóxicos ni alergénicos. Los AA más frecuentes relacionados con PROSTVAC-V observados hasta ahora han sido reacciones en el punto de inyección, todas ellas de intensidad \leq grado 2.

PROSTVAC-F

La infección productiva con el virus de la viruela aviar se limita *in vivo* a determinadas especies de aves. La infección de especies de mamíferos no causa enfermedad. Además, como el virus de la viruela aviar no es capaz de replicarse en las especies de mamíferos, es incapaz de colonizar estas especies.

El virus parental utilizado para generar PROSTVAC-F, denominado TBC-FPV, se aisló en placa a partir de una cepa vacunal adaptada para cultivo tisular de FPV (POXVAC-CT), que es una vacuna para aves de corral autorizada por el USDA fabricada por Schering-Plough Corporation. No se han notificado efectos adversos sobre el entorno, otras especies de aves ni manipuladores de animales con el uso de POXVAC-TC.

En cuanto a la toxigenicidad y la alergenicidad, no se observaron cambios de significancia biológica ni signos de efectos toxicológicos adversos en estudios de seguridad en roedores o en primates no humanos. Además, se ha administrado previamente PROSTVAC-V a más de 300 sujetos en ocho estudios clínicos de fases 1 y 2 (véase el **apartado 32**) sin que se notificaran efectos tóxicos o alergénicos.

c. Aspectos relativos a la salud humana -

i. Efectos tóxicos o alergénicos del organismo no viable o de sus productos metabólicos,

PROSTVAC-VF se ha administrado previamente a más de 300 sujetos en ocho estudios clínicos de fases 1 y 2 sin que se notificaran efectos tóxicos ni alergénicos.

ii. Riesgos del producto,

Los riesgos del producto se resumen en la sección v siguiente. Los estudios realizados hasta la fecha no han indicado ningún otro riesgo del producto.

iii. Comparación de la patogenicidad del organismo para el organismo donante, receptor o (cuando proceda) parental,

PROSTVAC-V y PROSTVAC-F son comparables con sus virus de procedencia en cuanto a patogenicidad.

iv. Capacidad de colonización del organismo,

En el citosol de las células infectadas se producen replicación y transcripción de los miembros de la familia *Pox* de virus, procesos que son impulsados por enzimas codificadas por virus. El ADN de PROSTVAC-VF es extracromosómico y no está integrado. Los poxvirus se eliminan del huésped en varios días en el caso de PROSTVAC-F y en semanas en el de PROSTVAC-V. Así pues, no se produce colonización por PROSTVAC-V/F.

v. En caso de que el organismo sea patógeno para personas inmunocompetentes-

(a) Enfermedades causadas y mecanismos patogénicos, incluidas la capacidad de invasión y la virulencia

Los acontecimientos adversos (AA) más frecuentes relacionados con PROSTVAC-V y PROSTVAC-F observados hasta ahora han sido reacciones en el punto de inyección, todas ellas de intensidad \leq grado 2. Los AA sistémicos más frecuentes atribuidos a la administración de PROSTVAC-V y PROSTVAC-F fueron fatiga, náuseas/vómitos, fiebre, escalofríos, artralgias y mareos.

Reacciones y complicaciones asociadas a la vacunación con vaccinia

Las reacciones adversas leves que pueden aparecer después de la vacunación son sobreinfección bacteriana del lugar de la vacunación, eritema multiforme y vaccinia generalizada. La sobreinfección es un acontecimiento raro con una incidencia de 0,14 a 55 casos por millón según distintos informes (Vellozzi, 2004).

El eritema multiforme (EM) aparece casi siempre en forma de pápulas, placas o urticaria que pueden ser simétricas y afectar a las palmas y a las plantas de los pies. El EM se resuelve espontáneamente y no exige atención especial. La aparición de síndrome de Stevens-Johnson con afectación mucosa es sumamente rara, con un solo caso observado en la campaña de vacunación de EE UU de 2003-2004 (<1 por 1.000.000).

La vaccinia generalizada es resultado de la diseminación virémica del virus vaccinia desde el lugar de la vacunación. Se presenta como un exantema generalizado que se comporta como la lesión del lugar de la vacunación, pasando por las fases papulosa, vesicular, pustulosa y de formación de costra. El análisis retrospectivo de las vacunaciones de 2002 a 2004 indica una incidencia de ~50 casos por 1.000.000.

El exantema aparece una semana después de la vacunación y se resuelve en el plazo de una semana. En la mayoría de los casos no se precisa tratamiento específico.

Algunos de los acontecimientos adversos posvacunales, aunque muy raros, son graves y potencialmente peligrosos para la vida. Incluyen la vaccinia progresiva (VP), el eccema vacunal (EV) y la encefalitis posvacunal (EPV).

Por último, las campañas de vacunación recientes en EE UU revelaron una incidencia de miopericarditis en vacunados superior a la históricamente observada. La miocarditis/pericarditis se ha asociado desde hace tiempo a varias infecciones víricas, aunque hay muy pocos informes de viremia confirmada.

En la revisión de los datos de las vacunaciones de 2002-2004 en EE UU se notificó ~ 1 caso de autoinoculación por cada 6.500 vacunaciones, con un 17 % de casos oculares, ninguno de ellos con afectación corneal. La queratitis por vaccinia es la consecuencia más grave de la autoinoculación, dado que las lesiones de la córnea ponen en peligro la vista. La queratitis responderá al tratamiento con antivíricos tópicos e interferón, y puede prevenirse con el uso de vendajes oclusivos sobre el punto de escarificación y educación del paciente.

La transmisión de la vacuna a personas cercanas es otra complicación conocida. El contacto con vaccinia puede manifestarse como VP, EV o infección accidental del ojo, la boca o la zona genital. La tasa de vacuna por contacto en 2002-2004 fue <10 casos por 100.000.

Seguridad de la vacunación con el virus de la viruela aviar

Los vectores de la viruela aviar no se reproducen en las células humanas (sólo en las células aviares), por lo que son un riesgo de seguridad mucho menor que los vectores basados en vaccinia. Se han ensayado vacunas basadas en virus de la viruela aviar (VIH, paludismo, cáncer) tanto en animales como en seres humanos. No han surgido problemas de seguridad, y los acontecimientos adversos asociados al uso de vectores de la viruela aviar se han limitado a reacciones leves en el punto de inyección.

(b) Transmisibilidad

PROSTVAC-V (vaccinia)

El virus vaccinia puede transmitirse por contacto directo con el virus diseminado desde el lugar de la vacunación o con apósitos contaminados u otros materiales infecciosos. Las pruebas epidemiológicas de propagación aerotransportada o en gotitas del virus de la vacuna son escasas, y la transmisión por contacto de la vacuna antivariólica basada en la vacuna es rara.

PROSTVAC-F (viruela aviar)

El virus de la viruela aviar no se replica en células humanas. Por consiguiente, la diseminación de virus en los seres humanos es limitada y sólo parece producirse en el lugar de la vacunación. No se ha observado la transmisión del virus de la viruela aviar recombinante por contacto entre personas.

(c) Dosis infecciosa

Según la liberación propuesta, cada paciente recibirá una inmunización con 2×10^8 unidades infecciosas (U. Inf.) de PROSTVAC-V en la semana 1, seguida de seis inmunizaciones con 1×10^9 U. Inf. de PROSTVAC-F administradas en las semanas 3, 5, 9, 13, 17 y 21.

(d) Gama de huéspedes y posibilidad de alteración

Vaccinia puede infectar a vertebrados de sangre caliente como mamíferos, roedores y aves. La inserción de genes humanos en el genoma de vaccinia para generar PROSTVAC-V no altera esta gama de huéspedes.

El virus de la viruela aviar sólo se replica *in vivo* en determinadas especies de aves. El virus de la viruela aviar se replica en pollos, pavos y palomas, pero no en codornices, patos ni canarios. La inserción de genes humanos en el genoma de la viruela aviar para generar PROSTVAC-F no altera esta gama de huéspedes.

(e) Posibilidad de supervivencia fuera del huésped humano

Los poxvirus no pueden propagarse sin un organismo huésped permisivo. Los poxvirus tienen capacidad para sobrevivir durante períodos de tiempo considerables en materiales secos como las costras de vacunación desprendidas. Son también relativamente estables cuando se conservan congelados o liofilizados en condiciones cuidadosamente controladas. No obstante, la estabilidad disminuye notablemente a medida que aumenta la temperatura. En condiciones ambientales normales, cabe esperar que PROSTVAC-V y PROSTVAC-F pierdan viabilidad en días o semanas. Además, los poxvirus son inactivados fácilmente por varios desinfectantes y productos de limpieza comunes.

(f) Presencia de vectores o medios de diseminación

El medio principal de diseminación de vaccinia es el contacto directo con el foco de infección o con materiales contaminados por el virus.

El virus de la viruela aviar no se replica en células humanas. Por consiguiente, la diseminación de virus en los seres humanos es limitada y sólo parece producirse en el lugar de la vacunación. La probabilidad de transmisión a microorganismos no diana es en consecuencia muy baja.

(g) Estabilidad biológica,

En lo que respecta a la estabilidad *in vivo*, el virus vaccinia causa una infección pasajera en huéspedes sensibles, con eliminación de componentes víricos durante varias semanas.

Las células del huésped infectadas por el virus vaccinia tienen una vida breve (días) y mueren a causa de una mezcla de apoptosis/necrosis. La estabilidad *in vivo* del virus de la viruela aviar no es relevante para esta solicitud, ya que el virus no se replica en células de mamíferos.

(h) Patrones de resistencia a los antibióticos

No procede. PROSTVAC-V y PROSTVAC-F son virus, por lo que no confieren propiedades de resistencia a los antibióticos.

(i) Alergenicidad

En ninguno de los estudios preclínicos o clínicos realizados hasta la fecha se ha demostrado que PROSTVAC-V y PROSTVAC-F sean alérgicos.

(j) Disponibilidad de tratamientos apropiados

En algunas complicaciones muy raras de la infección por vaccinia se recomienda la administración precoz de inmunoglobulina de vaccinia (IGV). La IGV puede obtenerse en Estados Unidos a través de los CDC, y otros países a través de las autoridades sanitarias competentes. A pesar del riesgo muy bajo de complicaciones que requieran la administración de IGV, BNIT está trabajando para garantizar un suministro necesario de IGV en los países en los que no se disponga de ella.

Los sujetos que sufran complicaciones graves pueden tratarse con cidofovir. El tratamiento con cidofovir se recomendará primordialmente después del fracaso clínico del tratamiento con la inmunoglobulina de vaccinia. El cidofovir puede obtenerse generalmente a través de las farmacias hospitalarias.

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

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

La detección y la identificación de PROSTVAC-V y PROSTVAC-F pueden realizarse con los análisis siguientes: (1) Análisis FACS cuantitativo para medir los títulos de virus infeccioso, (2) Reacción en cadena de la polimerasa (RCP) de los genes insertados y las uniones de recombinación para identificación del virus, y (3) Expresión de transgenes por inmunotransferencia tipo Western blot. No obstante, no se ha notificado en seres humanos la transmisión secundaria de poxvirus recombinantes, incluidos PROSTVAC-V y PROSTVAC-F. Por consiguiente, en la presente propuesta no están previstos la detección o el control específicos de virus en relación con PROSTVAC-V/F.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

Véase el apartado 4a anterior

F. Información sobre la liberación

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

PROSTVAC-V y PROSTVAC-F se utilizan en una pauta de primovacunación-recuerdo para optimizar las respuestas inmunitarias frente a las células tumorales del cáncer de próstata.

El ensayo de fase 3 propuesto es un estudio doble ciego aleatorizado y controlado con placebo que se está realizando para evaluar PROSTVAC-V/F, con y sin GM-CSF adyuvante, en el tratamiento del cáncer de próstata metastático asintomático o mínimamente sintomático, resistente a la castración . Este ensayo se realizará en todo el mundo.

El objetivo principal de este estudio es determinar si la supervivencia de los pacientes aleatorizados para recibir PROSTVAC-V/F (con o sin GM-CSF) es superior a la de los pacientes aleatorizados al grupo de control con placebo. Este estudio de fase 3 propuesto será la base principal de la eficacia, para presentar la solicitud de comercialización de PROSTVAC-V/F en EE UU y en la UE.

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese:

Los lugares de liberación serán centros sanitarios autorizados. PROSTVAC-V y PROSTVAC-F son virus obtenidos por ingeniería genética, por lo que no existen en la naturaleza. En cuanto a los virus progenitores, los virus vaccinia son cepas de laboratorio que no tienen reservorio animal conocido. El virus parental utilizado para generar PROSTVAC-F es una cepa vacunal del virus de la viruela aviar que se utiliza en explotaciones avícolas

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

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

Centro 1: **HOSPITALS VALL D'HEBRON**
Ps Vall d'Hebron, 119-129
Barcelona 08035.

Centro 2: **HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN**
Dr Esquerdo, 46
Madrid: 28007

Centro 3:	HOSPITAL UNIVERSITARI MÚTUA DE TERRASSA PL. Doctor Robert, 5 Terrassa 08221
Centro 4:	FUNDACIÓN HOSPITAL MANACOR Crta. Manacor-Alcudia, s/n Manacor: 07500
Centro 5:	HOSPITAL DE SANT JOAN DE DÉU Dr. Joan Soler, 1-3 Manresa 08243
Centro 6:	HOSPITAL UNIV. FUNDACIÓN ALCORCÓN Budapest, 1. Alcorcón. Madrid 28922
Centro 7:	CLINICA UNIVERSITARIA DE NAVARRA Av. Pio XII, 36 Pamplona/Iruña 31008
Centro 8:	HOSPITAL GENERAL DE ELCHE Camí de L'Amàssera, 11 Elche/Elx 03203
Centro 9:	HOSPITAL DE SABADELL Parc Taulí, s/n Sabadell 08208
b) Área del lugar (m ²):	
(i) lugar real de la liberación (m ²): No procede; la vacuna del estudio se administrará en los centros sanitarios autorizados antes enumerados	
(ii) área de liberación más amplia (m ²): No procede; la vacuna del estudio se administrará en centros sanitarios autorizados.	
c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede; la vacuna del estudio se administrará en centros sanitarios autorizados. No se prevé que la vacuna del estudio ni los residuos asociados a los procedimientos del estudio afecten al ecosistema circundante	
d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No procede; la vacuna del estudio se administrará en centros sanitarios autorizados. No se prevé que la vacuna del estudio ni los residuos asociados a los procedimientos del estudio afecten al ecosistema circundante	

4. Método y amplitud de la liberación

<p>a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse: Según la liberación propuesta en España cada uno de los pacientes reclutados recibirán aproximadamente una inmunización con 2×10^8 unidades infecciosas (U. Inf.) de PROSTVAC-V en la semana 1, seguida de seis inmunizaciones con 1×10^9 U. Inf. de PROSTVAC-F administradas en las semanas 3, 5, 9, 13, 17 y 21.</p> <p>Habrà un almacén y distribución central de la vacuna del estudio y del placebo a 13 países de la UE participantes [Austria, Bélgica, República Checa, Estonia, Francia, Alemania, Islandia, Lituania, Polonia, España, Dinamarca, Países Bajos y Reino Unido] y a Israel, Rusia y Suiza en Craigavon, Irlanda del Norte, Reino Unido. El almacén recibirá envíos de la vacuna del estudio que se calcula que contendrán un total de 1.800 viales de PROSTVAC-V; 1.800 viales de placebo de PROSTVAC-V; 6.002 viales de PROSTVAC-F, y 3.024 viales de placebo de PROSTVAC-F. Hay que señalar que PROSTVAC-V y el placebo de PROSTVAC-F son lo mismo: vector de la vacuna aviar vacío</p>
<p>b) Duración de la operación: Está previsto que el reclutamiento del estudio BNIT-PRV-301 comience en la UE en la primera mitad de 2012. El período de tratamiento activo de este estudio será de alrededor de 5 meses. La fecha de la liberación final será cuando alrededor de 50 pacientes hayan completado el período de tratamiento activo en los centros designados de España</p>
<p>(c) Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación: Para evitar la propagación del OMG, habrá dispuestos procedimientos para (1) contención de control durante el transporte y en los centros clínicos y (2) reducir al mínimo la posibilidad de transmisión secundaria a poblaciones vulnerables mediante los criterios de exclusión definidos en el protocolo del estudio. Además, se instruirá a los pacientes en los cuidados del lugar de la inyección, incluidos el cambio adecuado del vendaje, la limpieza, los posibles efectos secundarios y la reducción al mínimo del contacto con poblaciones vulnerables, a fin de disminuir las posibilidades de propagación o exposición ambiental.</p>

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

No applicable

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

Estudios pre-clínicos de PROSTVAC-VF

PROSTVAC-V y -F, y las vacunas contra poxvirus relacionadas, se han ensayado en modelos de ratón, conejo y primates no humanos, así como en varios experimentos *in vitro*. No se observaron cambios de significancia biológica ni signos de efectos toxicológicos adversos en estudios de seguridad en roedores o en primates no humanos.

Estudios clínicos de PROSTVAC-V/F

PROSTVAC-V y PROSTVAC-F se han evaluado en ocho ensayos clínicos en Estados Unidos bajo dos solicitudes de IND independientes. Estos fármacos se han administrado a más de 300 varones en una dosis máxima de 2×10^8 unidades formadoras de placas (ufp) de PROSTVAC-V y 1×10^9 ufp de PROSTVAC-F. No se observaron pruebas de transmisión por contacto en ningún ensayo clínico. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las reacciones en el punto de inyección, todas ellas de intensidad \leq grado 2 y resueltas sin secuelas. Los AA sistémicos más frecuentes atribuidos a la administración de PROSTVAC-V y PROSTVAC-F fueron fatiga, náuseas/vómitos, fiebre, escalofríos, artralgias y mareos. Las evaluaciones analíticas tampoco revelaron efectos indeseables del tratamiento. En resumen, no se observaron efectos adversos en el medio ambiente ni en la salud humana en relación con estos ensayos.

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

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

i) Orden y taxón superior (animales): Primates, Hominidae
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: Sapiens
v) Subespecies: No procede
vi) Cepa: No procede
vii) Cultivar/Línea de reproducción: No procede
viii) Patovar: No procede
ix) Nombre vulgar: Ser humano

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

PROSTVAC-V/F es un producto basado en vectores víricos que se administra en siete dosis subcutáneas durante un periodo de cinco meses. Está destinado a generar respuestas inmunitarias a antígenos específicos de próstata y de células del cáncer de próstata. Utiliza vectores de poxvirus para introducir el PSA modificado en el paciente de forma inflamatoria e inmunógena para romper la autotolerancia, lo que genera respuestas inmunitarias dirigidas contra las células del cáncer de próstata. La vacuna parece inducir una acción inmunomoduladora crónica activa, y retrasar la progresión global de la enfermedad

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

Ninguna

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

Sí	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe
<p>Especifíquese: No se ha demostrado que PROSTVAC-V y PROSTVAC-F presenten una ventaja competitiva sobre sus virus progenitores no modificados en cuanto a replicación <i>in vitro</i>, y no hay indicios de que vaya a producirse selección posterior del OMG</p>		

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

<p>La diseminación y los efectos de PROSTVAC-V/F en los ecosistemas son limitados porque la diseminación exige un contacto estrecho con el lugar de la vacunación o un contacto indirecto con superficies u objetos contaminados. El estudio se llevará a cabo en centros sanitarios, hospitales. No se prevé que la vacuna del estudio ni los residuos asociados a los procedimientos del estudio afecten al ecosistema circundante.</p>

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

i) Orden y taxón superior (animales): Primates Hominidae
ii) Familia (plantas):
iii) Género: Homo
iv) Especie: Sapiens
v) Subespecie: No procede
vi) Cepa: No procede
vii) Cultivar/línea de reproducción: No procede
viii) Patovar No procede
ix) Nombre vulgar: Ser humano

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

<p>a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:</p> <p>La posibilidad de transferencia de genes desde PROSTVAC-FV a otras especies, incluido el ser humano, es sumamente baja. El ciclo vital del poxvirus se realiza en el citoplasma; los poxvirus no se integran en el genoma de la célula infectada. La separación física entre los genomas del huésped y del virus hace que la recombinación sea un fenómeno improbable.</p> <p>La recombinación entre PROSTVAC-V o PROSTVAC-F y un virus vaccinia o de la viruela aviar salvaje en un organismo huésped infectado es teóricamente posible, pero la probabilidad de coinfección de los organismos huésped tanto con el virus recombinante como con el salvaje es sumamente remota. Además, no cabe esperar que tal recombinación altere la virulencia, las propiedades de crecimiento ni la persistencia ambiental del virus. La recombinación con otros genomas víricos es también improbable debido a la falta de homología entre familias de virus diferentes. La frecuencia, ya improbable, de cualquier fenómeno de recombinación en el ser humano o en especies no aviares tras la administración de PROSTVAC-F se reduciría aún más por la falta de capacidad de replicación del virus de la viruela aviar en estas especies</p>
<p>b) De otros organismos al OMG:</p> <p>Refiérase a la respuesta 7a anterior.</p>
<p>c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:</p> <p>Refiérase a la respuesta 7a anterior</p>

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

<p>No se han realizado estudios sobre el impacto ecológico de PROSTCAV en entornos naturales simulados.</p>

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

<p>No procede. No se ha demostrado que ni el virus vaccinia ni el de la viruela aviar participen de ningún modo en procesos biogeoquímicos, ni se espera que lo hagan.</p>
--

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

El estudio será controlado por BNIT o la persona que designe de forma periódica durante todo el período del estudio de conformidad con los principios de control general establecidos en ICH E5. En lo que respecta a la seguridad, se seguirá a los pacientes durante la fase de tratamiento del estudio para detectar signos o síntomas de toxicidad aparecida con el tratamiento por medio de una exploración física dirigida, hematología, bioquímica sérica, ECG y registro de los AA y la medicación concomitante. Los monitores médicos del promotor y de la CRO revisarán inmediatamente todos los acontecimientos adversos graves (AAG). Además, en este estudio se utilizará un comité de vigilancia de los datos. Se controlará además a los pacientes con respecto al criterio de valoración principal (la supervivencia global) y a los criterios de valoración secundarios y exploratorios.

No se ha notificado en seres humanos la transmisión secundaria de poxvirus recombinantes, incluidos PROSTVAC-V y PROSTVAC-F. Por consiguiente, en la presente propuesta no están previstos la detección o el control específicos de virus en relación con PROSTVAC-V/F

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No se ha comunicado en seres humanos la transmisión secundaria de poxvirus recombinantes, incluidos PROSTVAC-V y PROSTVAC-F. Por consiguiente, en la presente propuesta no están previstos la detección o el seguimiento específicos de virus en relación con PROSTVAC-V/F.

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

Como se ha señalado anteriormente, existe un riesgo mínimo de intercambio de genes entre el OMG y otros organismos. Por consiguiente, no está previsto el seguimiento de otros organismos.

4. Tamaño del área de seguimiento (m²)

No procede; no están previstos la detección ni el seguimiento específicos de virus en relación con PROSTVAC-V/F.

5. Duración del seguimiento

No procede; no están previstos la detección ni el seguimiento específicos de virus en relación con PROSTVAC-V/F.

6. Frecuencia del seguimiento

No procede; no están previstos la detección ni el seguimiento específicos de virus en relación con PROSTVAC-V/F

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Tras la administración, los materiales vacunales del estudio utilizados se pondrán inmediatamente en bolsas cerradas y se conservarán para su contabilidad. Una vez contabilizados y cuadrados, los materiales del estudio utilizados se destruirán en el centro clínico siguiendo los procedimientos del centro para la eliminación de material biológico peligroso. Toda la vacuna del estudio no utilizada se devolverá al depósito de almacenamiento central de ALMAC Clinical Services en el Reino Unido o se eliminará en el centro clínico tras recibir la autorización de BNIT.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Se indicará a los centros del estudio clínico que sigan sus procedimientos normales de eliminación de residuos biomédicos infecciosos.

3(a) Tipo y cantidad de residuos producidos

Según el protocolo actual, se reclutarán alrededor de 50 sujetos en España en 9 centros durante un período de reclutamiento estimado de un año. Cada dosis de PROSTVAC se suministra en viales de vidrio de borosilicatado (2R), cerrados con tapones de goma y precintos de aluminio-plástico. Basándose en la configuración del acondicionamiento y ciertas cantidades de desechos o reabastecimiento, pueden generarse como residuos hasta 131 viales consumidos de PROSTVAC-V, 240 viales consumidos de PROSTVAC-F y 371 viales consumidos de vector de la viruela aviar vacío. Además de los viales, otros residuos generados son las jeringas y las agujas utilizadas para la administración de las vacunas y la extracción de muestras de sangre, los apósitos y otros suministros habituales necesarios para la exploración física y médica de los sujetos.

3(b) Tratamiento de residuos

Los residuos generados durante el curso del estudio (viales, jeringas, agujas, apósitos, etc. utilizados) se destruirán en el centro siguiendo los procedimientos habituales del centro para la eliminación de los residuos biomédicos infecciosos. Al final de la fase de tratamiento del estudio, toda la medicación del estudio será (1) destruida en el centro siguiendo los procedimientos normalizados del centro para la eliminación de los residuos biomédicos infecciosos, (2) destruida en una dependencia autorizada contratada por el centro o (3) devuelta al promotor o a su representante después del recuento final. Al final de la fase de tratamiento del estudio, se hará un resumen general de todo el fármaco del estudio recibido, no utilizado, parcialmente utilizado, desechado y devuelto.

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 que el contenido del vial de vaccinia se libere accidentalmente y entre en contacto con los materiales de envío, la piel expuesta, ropas o superficies de laboratorio, se utilizarán las precauciones de seguridad habituales. Los virus vaccinia y de la viruela aviar están encapsulados y son sensibles a los detergentes y a los desinfectantes basados en Clorox. Los materiales contaminados se colocarán en bolsas de seguridad para productos biológicos peligrosos y se desecharán como si fuesen residuos biopeligrosos. Las superficies en contacto con la vacuna se limpiarán a conciencia con un desinfectante adecuado, y los materiales de limpieza se eliminarán como los productos biopeligrosos. Los puntos de contacto con la piel se limpiarán con detergentes habituales adecuados para lavarse las manos.

La transmisión accidental del virus vaccinia a un miembro del personal clínico o familiar o amigo del paciente se notificarán en un impreso de AAG modificado, y el investigador principal seguirá el acontecimiento hasta su resolución.

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

Cualquier liberación o vertido imprevisto se descontaminará mediante limpiadores basados en detergentes o Clorox al 10 %.

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

La administración de PROSTVAC-V/F sólo se realizará dentro de centros clínicos. Por consiguiente, no se espera que PROSTVAC-V o PROSTVAC-F entre en contacto directo con plantas, animales ni suelos. Además, ni PROSTVAC-V ni PROSTVAC-F es capaz de infectar a microbios o plantas

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

Hay establecidos controles rigurosos de los procedimientos de transporte, conservación, administración, eliminación y control del tratamiento con PROSTVAC-V/F durante la totalidad del estudio clínico. Si se produce un efecto indeseable inesperado, BNIT seguirá los procedimientos habituales de valoración del efecto y toma de decisiones relativas a la continuación del estudio