

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/18/28
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación: 29/Oct/2018
d) Título del proyecto: Estudio de Fase III, Abierto, Randomizado y de Grupos Paralelos para Evaluar la Eficacia y la Seguridad de la Administración Intrapleural de Interferón α -2b Adenoviral (rAd-IFN) en Combinación con Celecoxib y Gemcitabina en Pacientes con Mesotelioma Pleural Maligno
e) Período propuesto para la liberación: Desde octubre de 2018 hasta octubre de 2023

2. Notificador

Nombre de la institución o empresa: Trizell, Ltd. Sanderum House, Oakley Road Chinnor, Oxon OX39 4TW Reino Unido

3. Definición del OMG

a) Indíquese si el OMG es:
Viroide <input type="checkbox"/>
Virus ARN <input type="checkbox"/>
Virus ADN <input checked="" type="checkbox"/>
Bacteria <input type="checkbox"/>

Hongo	<input type="checkbox"/>
Animal	<input type="checkbox"/>
- mamíferos	<input type="checkbox"/>
- insectos	<input type="checkbox"/>
- peces	<input type="checkbox"/>
- otro animal	<input type="checkbox"/> especifique el phylum y la clase
Otro, especifíquese (reino, phylum y clase)	

b) Identidad del OMG (género y especie): Mastadenovirus, Adenovirus humano
 rAd-IFN es un adenovirus incapaz de replicarse derivado del Ad5 tipo salvaje. Por lo tanto, la infección que da lugar a la replicación del OMG (y, por lo tanto, la posibilidad de dispersión) no es posible en circunstancias normales.
 rAd-IFN se generó por recombinación entre un plásmido que contenía IFN α 2b y un derivado del adenovirus de tipo 5 (Ad5), que se cotransinfectaron en células de riñón embrionario humano (HEK —human embryonic kidney) 293. Durante la propagación del virus, las células hospedadoras HEK 293 suministran las proteínas necesarias para la replicación vírica.

c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:
 La secuencia de ADN completa de la reserva de inóculo vírico primario de rAd-IFN se ha realizado de acuerdo con las normas de correcta fabricación (NCF). No se detectó ninguna variante entre la secuencia de referencia y la secuencia del producto experimental.
 Varios lotes adicionales de material de ensayo clínico derivados de la reserva de inóculo vírico primario también se han secuenciado por completo y no se han detectado diferencias. Por lo tanto, podemos concluir que el constructo es genéticamente estable.

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: DE; FR; IT; 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: No procede
- Número de la notificación: No procede

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

Sí

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación: US
- Número de la notificación: IND 12,547; IND 13854

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

rAd-IFN es un vector recombinante deficiente en replicación derivado del adenovirus de tipo 5.

El OMG será administrado por profesionales sanitarios cualificados en el espacio pleural a través de un catéter intrapleural (CIP), o un dispositivo intrapleural similar, a sujetos humanos en instalaciones de atención sanitaria.

rAd-IFN se administrará en una sola ocasión (día 1 del estudio) en el estudio propuesto, lo que reduce aún más el riesgo de exposición del medio ambiente al OMG. La diseminación y el impacto de rAd-IFN en el medio ambiente son limitados porque para que se produzca diseminación tiene que haber un contacto estrecho con el lugar de la administración o contacto con superficies u objetos contaminados. No se prevé que rAd-IFN ni los residuos asociados a los procedimientos del estudio afecten al ecosistema circundante.

No se conoce ningún proceso medioambiental en el que esté involucrado el adenovirus natural. No se conocen depredadores, presas, parásitos, competidores ni simbioses naturales asociados al adenovirus natural. Los serotipos de adenovirus no son conocidos por transferir activamente material genético a organismos distintos de los humanos en condiciones naturales.

No se espera que ninguna de las modificaciones genéticas aplicadas al Ad5 natural durante la construcción de rAd-IFN pueda alterar su efecto en los procesos ambientales. Por tanto, no se espera un impacto para el medio ambiente en su conjunto tras la liberación de rAd-IFN.

En conclusión, dada la naturaleza del OMG, el organismo parental y el entorno receptor, no se prevé que la liberación deliberada de rAd-IFN tenga ningún efecto sobre el medio ambiente.

Los posibles efectos directos en el ser humano se limitan a la transmisión de rAd-IFN a un receptor humano ajeno a la investigación.

Los posibles efectos indirectos de la liberación se limitan a las consecuencias de la liberación de adenovirus naturales (a través de la contaminación del medicamento durante la fabricación o después de la recombinación en las células del receptor, seguido de la excreción al medio ambiente).

Se espera que las posibles consecuencias en caso de exposición de rAd-IFN (o un adenovirus natural contaminante o derivado) a un individuo ajeno a la investigación sean mínimas. El vector será eliminado por el sistema inmunitario de los sujetos.

Además, la probabilidad de exposición de rAd-IFN (o un adenovirus natural contaminante o derivado) a un individuo ajeno a la investigación sería insignificante.

Se han establecido estrategias adecuadas de gestión de riesgos para minimizar los riesgos de exposición de personas ajenas a la investigación o del medio ambiente. Se proponen estrategias de supervisión adecuadas para recabar más información sobre seguridad, persistencia y excreción antes de continuar el desarrollo (a mayor escala).

En conclusión, en general, los riesgos para el medio ambiente asociados a la liberación deliberada de rAd-IFN en las condiciones de liberación propuestas, y con las precauciones señaladas y las actividades de control propuestas, se consideran despreciables.

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

La información solicitada se ha completado teniendo en cuenta lo siguiente:

- Organismo receptor o parental: adenovirus de tipo 5
- OMG: rAd-IFN

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"/>
(especifique el phylum y la clase)	
Otros, (especifíquense):	

2. Nombre

i) Orden y taxón superior (animales): Adenoviridae
ii) Género: Mastadenovirus
iii) Especie: Adenovirus humano
iv) Subespecie: Grupo III, subgrupo C
v) Cepa: Serotipo 5 (Ad5)
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.): N/P
vii) Nombre vulgar: Serotipo 5 del adenovirus humano (Ad5)

3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:		
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"/>	
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 checked="" type="checkbox"/>	
Continental	<input checked="" type="checkbox"/>	
Macaronésico	<input checked="" 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"/>
En simbiosis con animales	<input type="checkbox"/>
Otros , (especifíquense): Humanos	
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: No procede	

5. a) Técnicas de detección

La detección de adenovirus humanos, incluido el Ad5, puede realizarse mediante el uso de varias tecnologías. En entornos clínicos, muchos laboratorios centrales de virología clínica analizan rutinariamente muestras de pacientes a fin de detectar la posible presencia de adenovirus humanos, utilizando diversos métodos:

- Cultivo viral, en el que se incuba una muestra clínica (p. ej., heces, orina, sangre, saliva, contenido de vesículas) en un cultivo celular. En caso de que se detecte la replicación del virus, este se identifica posteriormente mediante el uso de anticuerpos específicos, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), microscopia de inmunofluorescencia o microscopia electrónica.
- Identificación por PCR directamente en la muestra clínica (p. ej., plasma, líquido cefalorraquídeo). Microscopia de inmunofluorescencia directamente en la muestra clínica (p. ej., frotis faríngeo, biopsia).

5. b) Técnicas de identificación

Ensayo por PCR convencional

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

Sí

No

En caso afirmativo, especifíquese: En la Unión Europea (UE), de acuerdo con la Directiva 2000/54/CE (EU Directive 2000/54/EC, 2000), el adenovirus natural se clasifica más acertadamente como grupo de riesgo 2.

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

Sí

No

No se sabe

En caso afirmativo

a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?:

humanos

animales

plantas

otros

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

El Ad5 natural solo se replica en el hombre; no se le conoce ningún otro hospedador natural.

La transmisión de adenovirus naturales puede realizarse a través del agua, el aire o por contacto directo.

El Ad5 se asocia principalmente a los siguientes tipos de infecciones: respiratorias, digestivas, incluidas las hepáticas, y urinarias. La mayoría de las infecciones son leves y no requieren tratamiento o solo tratamiento sintomático.

Los adenovirus no se integran en el genoma de la célula hospedadora y rAd-IFN no tiene ninguna característica adicional que favorezca la integración.

8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales: El serotipo 5 del adenovirus no tiene reservorios animales naturales conocidos y se replica exclusivamente en células humanas. El adenovirus causa una infección transitoria en los hospedadores susceptibles y durante varias semanas se produce la eliminación de componentes víricos. Las células hospedadoras infectadas por adenovirus tienen una vida corta (días) y se eliminan por inmunidad inducida. El adenovirus se replica en el citoplasma de las células infectadas y el ADN vírico no se integra en el ADN de la célula hospedadora.

b) Tiempo de generación en el ecosistema en el que vaya a ser liberado: No procede

c) Modo de reproducción Sexual Asexual

d) Factores que afectan a la reproducción: No se sabe

9. Capacidad de supervivencia

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

i) endosporas

ii) quistes

iii) esclerocios

iv) esporas asexuales(hongos)

v) esporas sexuales (hongos)

vi) huevos

vii) pupas

viii)	larvas	<input type="checkbox"/>
ix)	otras (especifíquense)	Ninguna

b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia

La capacidad de supervivencia del Ad5 depende de la capacidad de replicarse en el interior de la célula hospedadora.

Fuera del hospedador, el Ad5 natural es un virus sin envoltura que puede inactivarse por medios físicos y químicos. No forma estructuras de supervivencia, pero puede sobrevivir fuera del organismo hospedador.

La supervivencia en las superficies depende de factores ambientales como la temperatura, la luz, el pH y el tipo de superficie. La mayoría de los serotipos son estables durante varias semanas a temperatura ambiente y durante varios meses a 4 °C, y pueden persistir durante meses en superficies secas inanimadas. También pueden sobrevivir durante semanas en el agua del grifo, los efluentes de aguas residuales y el agua de mar.

10. a) Vías de diseminación

La transmisión de adenovirus naturales puede realizarse a través del agua, el aire o por contacto directo.

10. b) Factores que afectan a la diseminación

La diseminación se ve afectada por la cantidad de virus viable expuesto al medio ambiente, la producción de aerosoles y la proximidad del contacto.

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 se sabe.

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)	

2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

- Deficiencia de replicación.
- Transferencia de ADN complementario (ADNc) de IFN- α 2b humano: cuando se administra localmente en el espacio pleural, el vector transduce tanto células mesoteliales normales como células del mesotelioma maligno, dando como resultado la producción de IFN- α 2b en el espacio pleural y el tumor

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
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 <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
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 checked="" type="checkbox"/>
cósmido	<input type="checkbox"/>
Elemento de transposición	<input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):	
b) Identidad del vector: rAd-IFN se generó por recombinación entre un plásmido que contenía IFN- α 2b y un derivado del adenovirus de tipo 5.	
c) Gama de organismos huéspedes del vector: No se espera que la gama de hospedadores de rAd-IFN difiera de la del adenovirus natural.	
d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable	
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>
Resistencia a los antibióticos	<input type="checkbox"/>
Otras, (especifíquense)	

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: No procede

e) Fragmentos constituyentes del vector

El vector de transferencia génica es un vector de adenovirus de tipo 5 recombinante que contiene el gen del interferón $\alpha 2b$ humano (IFN $\alpha 2b$).

El rAd-IFN se construyó usando técnicas de manipulación de ADN estándar (Graham, 1995).

Los fragmentos constituyentes del vector son los siguientes: genoma básico del vector, promotor, líder, expresión de proteína terapéutica (ADNc).

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

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

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

- i) transformación
- ii) microinyección
- iii) macroencapsulación
- iv) macroinyección
- v) otros, (especifíquense)

6. Información sobre el fragmento de inserción:

a) Composición del fragmento de inserción: El vector rAd-IFN codifica el ADN complementario del IFN- $\alpha 2b$ humano (ADNc) en un casete de expresión.

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

Gen terapéutico: Interferón alfa 2b humano (IFN- $\alpha 2b$)

Promotor: Citomegalovirus (CMV)

Repetición terminal invertida (RTI): Adenovirus de serotipo 5

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

Gen terapéutico: Actividad antitumoral

Promotor: Induce la expresión del gen terapéutico

Repetición terminal invertida (RTI): Necesario para el inicio de la replicación del ADN viral ,facilitando la producción del vector durante la fabricación.

Transferencia de ADN complementario (ADNc) de IFN- α 2b humano.

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

- en un plásmido libre

- integrado en el cromosoma

- Otros especifíquense): El casete de expresión se incorpora de forma estable en el genoma del vector rAd-IFN.

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

Sí

No

En caso afirmativo , especifíquese: No procede

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"/>
- 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
ii) Familia (plantas): N/P
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo sapiens
v) Subespecie: Homo sapiens sapiens
vi) Cepa: N/P
vii) Cultivar/línea de reproducción: N/P
viii) Patovar: N/P
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	No	No se sabe
<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<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: No procede	

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

No se tiene noticia de ningún intercambio de material genético entre los adenovirus y el ser humano. El adenovirus natural infecta las células humanas, pero no se produce integración ni intercambio genético entre los genomas del donante y el receptor.

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

No

No se sabe

Especifíquese: rAd-IFN se ha diseñado de manera que sea incapaz de replicarse

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: rAd-IFN se ha diseñado de manera que sea incapaz de replicarse. Aunque puede transducir células humanas, no es capaz de causar una infección productiva. Por lo tanto, la infección que da lugar a la replicación del OMG (y, por lo tanto, la posibilidad de dispersión) no es posible en circunstancias normales.

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

Sí

No

No se sabe

Especifíquese: rAd-IFN se ha diseñado de manera que sea incapaz de replicarse. Aunque puede transducir células humanas, no es capaz de causar una infección productiva. Por lo tanto, no se espera que sea patógeno.

2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

La secuencia de ADN completa de la reserva de inóculo vírico primario de rAd-IFN se ha realizado de acuerdo con las NCF. No se detectó ninguna variante entre la secuencia de referencia y la secuencia del producto experimental.

Varios lotes adicionales de material de ensayo clínico derivados de la reserva de inóculo vírico primario también se han secuenciado por completo y no se han detectado diferencias. Por lo tanto, podemos concluir que el constructo es genéticamente estable.

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

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

En caso afirmativo:

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

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

II(A)(11)(d) Rasgos patológicos, ecológicos y fisiológicos de los organismos: patogenicidad: infectividad, toxigenicidad, virulencia, alergenicidad, portador (vector) de patógenos, vectores posibles, gama de huéspedes incluidos los organismos que no sean objeto de la investigación. Posible activación de virus latentes (provirus). Capacidad para colonizar otros organismos.

II(C)(2)(i) Información sobre el OMG final: Aspectos relativos a la salud humana y la salud animal, así como aspectos fitosanitarios.

No procede

4. Descripción de los métodos de identificación y detección

a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG: No hay planes concretos para realizar un seguimiento del medio ambiente durante la liberación. Se vigilará a los pacientes para detectar la diseminación del virus como parte del protocolo del estudio clínico.

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG: Ensayo por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional.

F. Información sobre la liberación

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

El objetivo de la liberación es un ensayo clínico de fase III para evaluar la eficacia y la seguridad de la administración intrapleural de interferón α -2b con vector adenoviral (rAd-IFN) en combinación con celecoxib y gemcitabina en pacientes con mesotelioma pleural maligno.

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese: rAd-IFN se administrará en las instalaciones del centro clínico.	

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>El producto solo se almacenará, preparará y administrará en centros clínicos autorizados.</p> <p>Centro: Instituto Catalán de Oncología - L'Hospitalet Dirección del centro: Av. de la Granvia de l'Hospitalet, 199-203 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona, 08907. España Centro: Hospital Universitari Quiron Dexeus Barcelona. Instituto Oncológico Dr. Rosell. Dirección del centro: Calle Sabino Arana n.º 5-19. Barcelona, 08028. España Centro: Hospital Universitario Vall d'Hebron Dirección del centro: Passeig Vall d'Hebron 119-129. Barcelona, 08035. España Centro: Hospital Universitario Madrid-Sanchinarro. Centro Integral Oncológico Clara Campal Dirección del centro: calle Oña 10. 28050 Madrid. España Centro: Hospital Universitario 12 de Octubre Dirección del centro: Av. de Córdoba, s/n, 28041 Madrid. España Centro: Hospital Universitario Virgen del Rocío Dirección del centro: Avenida Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España Centro: Hospital Universitario Virgen de la Victoria Dirección del centro: Campus Universitario de Teatinos s/n. 29010 Málaga. España Centro: Hospital Universitario Central de Asturias Dirección del centro: Avenida de Roma s/n. 33011 Oviedo, Asturias. España</p>
<p>b) Área del lugar (m²): El producto solo se almacenará, preparará y administrará en centros clínicos autorizados. La extensión de los centros clínicos es variable.</p> <p>i) lugar real de la liberación (m²): No procede</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m²): No procede</p>
<p>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados: No procede</p>
<p>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG: No procede</p>

4. Método y amplitud de la liberación

a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse: En España está previsto incluir a 60 pacientes como máximo. Cada paciente del grupo de tratamiento recibirá 3×10^{11} partículas víricas. En total se administrarán aproximadamente $1,8 \times 10^{13}$ partículas virales a los pacientes incluidos en el estudio clínico en España.

b. Duración de la operación: Aproximadamente 5 años

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

rAd-IFN es un vector de adenovirus recombinante deficiente en replicación. La exposición puede producirse durante la manipulación del producto o a través de líquidos corporales del paciente. Las principales vías de exposición laboral son a través de una lesión por punción con aguja, punción con un objeto afilado, ingestión o salpicaduras en las membranas mucosas de los ojos, la nariz y la boca. La exposición por inhalación es posible si se manipula el producto o el líquido corporal del paciente de manera que se genere un aerosol.

El concentrado de rAd-IFN se carga en viales de vidrio de tipo 1 de 13 mm (2,0 ml), que se cierran con un tapón de caucho (bromobutilo) con recubrimiento de polímero Flurotec® y se sellan con un sello de aluminio abatible. Cada vial se acondiciona en una caja de espuma de poliestireno. Las etiquetas del acondicionamiento primario (vial) y secundario (caja) deben permanecer juntas hasta que se utilice el producto.

La dilución del concentrado de rAd-IFN debe realizarse en una cabina de seguridad biológica BSL2, a fin de contener cualquier derrame y minimizar la exposición a los aerosoles. Se debe colocar un letrero con el símbolo universal de riesgo biológico a la entrada de la farmacia y se debe controlar el acceso a esta.

El personal que manipula el material debe usar una bata de laboratorio, gafas de seguridad y guantes quirúrgicos. Después de su uso, todos los materiales desechables utilizados en la preparación deben introducirse en recipientes para residuos con riesgo biológico y destruirse mediante incineración. Todo el equipo no desechable debe descontaminarse en autoclave o con un desinfectante o agente viricida adecuado.

Durante la manipulación del producto de rAd-IFN y el equipo contaminado por estas sustancias después del tratamiento con rAd-IFN deberán adoptarse las precauciones universales:

Deberá restringirse el acceso a los laboratorios o farmacias de nivel BSL2 mientras se manipulen agentes infecciosos a aquellas personas que corran el riesgo de contraer infecciones, o para quienes estas puedan tener consecuencias graves. Por lo tanto, y a discreción del centro, deberá prohibirse que las personas inmunodeprimidas o inmunodeficientes entren en las farmacias que manipulen rAd-IFN.

Los investigadores principales e investigadores colaboradores que participen en el estudio tendrán las cualificaciones necesarias por educación, formación y experiencia para asumir la responsabilidad de la realización correcta del ensayo de conformidad con las normas expuestas en la Directriz E6 de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH. Los centros clínicos en los que vaya a llevarse a cabo el

estudio se evalúan antes de la puesta en marcha del estudio para garantizar que las instalaciones sean suficientes para conservar y administrar el producto en investigación, y que dispongan de instalaciones apropiadas para la recogida, procesamiento y almacenamiento de muestras humanas en una evaluación de la viabilidad realizada por el promotor y Medpace. Todo el personal del centro clínico que intervenga en la manipulación o administración del producto en investigación recibirá formación según el protocolo del estudio y toda la documentación complementaria, incluidos los manuales de materiales del ensayo clínico y de laboratorio específicos para el estudio. Antes del inicio del estudio se impartirá formación exhaustiva específica de este.

Se mantendrá en todo momento un recuento estricto de todas las dosis de rAd-IFN importadas.

Se enviará el producto en investigación rAd-IFN al centro de investigación. Tras su recepción en el centro clínico, se inspeccionará el envío a la mayor brevedad y se almacenará congelado por debajo de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se descongelará a temperatura ambiente y expuesto a la luz ambiental en el momento de la preparación.

Si alguno de los viales de rAd-IFN está dañado o se considera inutilizable, el producto deberá desecharse en un recipiente para residuos con riesgo biológico para su incineración.

Los centros clínicos en los que vaya a realizarse el estudio serán evaluados exhaustivamente antes del inicio del estudio para garantizar que las instalaciones son suficientes para conservar, preparar y administrar rAd-IFN, así como que cuentan con las instalaciones adecuadas para la recogida, el procesamiento, la conservación y, en caso necesario, la destrucción de muestras humanas y viales o jeringas sin usar de rAd-IFN. Todo producto en investigación no utilizado se eliminará en el centro clínico, siguiendo las políticas convencionales de destrucción del centro aprobadas por el promotor para residuos médicos infecciosos, o se enviarán a unas instalaciones autorizadas para la destrucción de residuos médicos infecciosos siguiendo los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) del centro.

Después de la administración, los viales usados del producto en investigación se depositarán de inmediato en recipientes cerrados o bolsas selladas y, en función de los PNT del centro, se conservarán por motivos de contabilidad o se enviarán para su destrucción inmediata. Todas las recogidas de muestras las efectuará el personal del centro del estudio que haya recibido la formación adecuada.

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

Entorno de instalaciones del centro clínico, condiciones controladas.

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

En los Estados Unidos, 113 pacientes en total ya han recibido rAd-IFN en estudios de fase I y II para diferentes indicaciones (MPM y cáncer vesical sin infiltración muscular). No se han observado efectos adversos en el medio ambiente ni la salud

humana como consecuencia de su liberación.

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 diana (si procede)

i)	Orden y taxón superior (animales): Primates
ii)	Familia (plantas): N/P
iii)	Género: Homo
iv)	Especie: Homo Sapiens
v)	Subespecies: Homo Sapiens Sapiens
vi)	Cepa: N/P
vii)	Cultivar/Línea de reproducción: N/P
viii)	Patovar: N/P
ix)	Nombre vulgar: Ser humano

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

El vector de adenovirus recombinante de Trizell que codifica el interferón α -2b (rAd-IFN) se está desarrollando para el tratamiento del Mesotelioma Pleural Maligno (MPM) y otras neoplasias malignas. rAd-IFN es un vector de transferencia génica de interferón α -2b (IFN- α 2b) derivado del adenovirus recombinante (rAd) de tipo 5 incapaz de replicarse. Los interferones (IFN) son un grupo de proteínas de señalización sintetizadas y liberadas por las células del hospedador en respuesta a la presencia de varios patógenos, incluidas las células tumorales. El interferón α es un IFN de tipo I conocido por inhibir el crecimiento de las células tumorales y estimular el sistema inmunitario.

Cuando se administra localmente en el espacio pleural, el vector transduce tanto células mesoteliales normales como células del mesotelioma maligno, produciendo concentraciones locales altas y sostenidas de proteína IFN- α 2b en el espacio pleural y el tumor. La transducción de las células del mesotelioma con el rAd-IFN produce la muerte de las células tumorales y es un poderoso estímulo para el sistema inmunitario, ya que los IFN de tipo I aumentan la presentación/procesamiento de neoantígenos tumorales en las células dendríticas, inducen la polarización de los linfocitos T cooperadores de tipo 1 (Th1) e intensifican la función de citotoxicidad del grupo de diferenciación de los linfocitos T (CD)8+, así como la de los linfocitos citolíticos naturales y macrófagos de fenotipo M1. La propia respuesta inflamatoria al vector adenoviral provoca también «señales de peligro» adicionales, potenciando aún más las respuestas inmunitarias antitumorales. Esta estrategia multimodal altera el microambiente del tumor, destruye las células tumorales y estimula los sistemas inmunitarios innato y adaptativo.

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

No procede. La administración de rAd-IFN solo debe realizarse en centros clínicos con medidas de contención. Por lo tanto, no se prevé que rAd-IFN entre en contacto directo con plantas, animales o suelos. No se precisará la descontaminación de plantas, animales (no humanos) y suelos.

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
Especifíquese:		

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

Dada la naturaleza de la administración del producto (intrapleural) en instalaciones sanitarias autorizadas y en condiciones controladas, el riesgo de exposición accidental a otros ecosistemas es insignificante. La diseminación y el impacto de rAd-IFN en los ecosistemas son limitados porque para que se produzca diseminación tiene que haber un contacto estrecho con el producto en investigación o con superficies u objetos contaminados. El estudio se llevará a cabo en instalaciones sanitarias convencionales.

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

Los organismos ajenos a la investigación que podrían verse afectados son receptores humanos involuntarios (trabajadores sanitarios y personas en contacto estrecho con el paciente). No se espera que la transmisión produzca efectos adversos en personas sanas, ya que el vector es incapaz de replicarse, por lo que no puede causar una infección productiva. En el caso poco probable de que se produzca la transmisión a un receptor humano sano ajeno a la investigación, es probable que el perfil de seguridad en sujetos sanos sea, en el peor de los casos, similar al esperado en los pacientes.

i) Orden y taxón superior (animales): Primates
ii) Familia (plantas): N/P
iii) Género: Homo
iv) Especie: Homo Sapiens
v) Subespecie: Homo Sapiens Sapiens
vi) Cepa: N/P

vii) Cultivar/línea de reproducción: N/P

viii) Patovar N/P

ix) Nombre vulgar: Ser humano

7. Probabilidad de intercambio genético en vivo

a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación: rAd-IFN es un adenovirus incapaz de replicarse derivado del Ad5 natural. Las modificaciones genéticas no afectan a su tropismo tisular ni a su hospedador natural. No se prevé ninguna transmisión de material genético entre el OMG y otros organismos. Teóricamente podrían generarse virus con capacidad de replicación mediante recombinación o complementación de los genes eliminados en la etapa de fabricación o en el paciente tratado con rAd-IFN. Este hecho sólo sería posible en el improbable caso de recombinación con elementos en la línea celular de empaquetado o en los pacientes, por coinfección de la misma célula con adenovirus de tipo salvaje. El adenovirus con capacidad de replicación (RCA) está controlado en el proceso de fabricación y, en el paciente, cualquier RCA sería más sensible a la eliminación por el sistema inmunitario como consecuencia de la delección del gen E3. El riesgo de que esto suceda es extremadamente bajo y por el momento teórico.

b) De otros organismos al OMG: No procede

c) Consecuencias probables de la transferencia de genes: En el caso poco probable de que se produzca la transmisión a un receptor humano sano ajeno a la investigación, es probable que el perfil de seguridad en sujetos sanos sea, en el peor de los casos, similar al esperado en los pacientes.

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.)

No procede

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

No procede

H. Información sobre el seguimiento

1. Métodos de seguimiento de los OMG

Todas las muestras (sangre, orina, heces, etc.) obtenidas del paciente pueden contener el OMG durante un período breve después de la administración. Los datos clínicos y no clínicos indican que el riesgo es bajo debido a la vía de administración a los pacientes, aunque esto se evaluará más a fondo como parte del estudio de diseminación.

Un subgrupo de pacientes tratados con rAd-IFN participará en la cohorte de diseminación viral para evaluar la diseminación del vector viral rAd-IFN.

Se obtendrán muestras de los pacientes que participen en la cohorte de diseminación viral dos veces en las 24 horas siguientes a la administración de rAd-IFN, semanalmente hasta 5 semanas después de la administración de rAd-IFN y al final del tratamiento en caso de tratamiento oncológico convencional. Se obtendrán muestras de orina, sangre, esputo, contenido del CIP *in situ* (si procede) e hisopado del lugar de acceso pleural.

En todos los demás pacientes se obtendrán muestras semanalmente hasta 5 semanas después de la administración de rAd-IFN y al final del tratamiento en caso de tratamiento oncológico convencional. Se obtendrán muestras de orina y sangre.

2. Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema

No hay planes concretos para realizar un seguimiento del medio ambiente durante la liberación, aparte del seguimiento de los pacientes.

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

No hay planes concretos para realizar un seguimiento del medio ambiente durante la liberación, aparte del seguimiento de los pacientes. Si es necesario, se puede detectar el rAd-IFN de manera específica mediante una PCR convencional.

4. Tamaño del área de seguimiento (m2)

No procede

5. Duración del seguimiento

Se realizarán evaluaciones de seguridad durante la participación del paciente en el ensayo clínico. No hay planes concretos para realizar un seguimiento del medio ambiente durante la liberación, aparte del seguimiento de los pacientes.

6. Frecuencia del seguimiento

Una vez que la enfermedad haya progresado, los pacientes continuarán realizando visitas de seguimiento cada 3 meses (\pm 14 días) para determinar la supervivencia y se les vigilará para detectar signos de acontecimientos adversos asociados al OMG.

Solo se controlará la presencia del OMG en las muestra de los pacientes reclutados en el estudio de diseminación y se espera que esta sea mínima.

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

1. Tratamiento del lugar tras la liberación

Todas las superficies de la cabina, incluidas las superficies contaminadas, deben limpiarse con un desinfectante aprobado (véase la [Error! Reference source not found.1](#)) una vez finalizada la preparación del producto en investigación. No existe un tiempo de espera específico después de limpiar la cabina antes del siguiente uso, aparte del tiempo de inactivación viral recomendado según lo indicado por el fabricante del desinfectante o la normativa local.

Las superficies contaminadas deben descontaminarse con un desinfectante aprobado (véase la [Error! Reference source not found.1](#)) una vez finalizados los procedimientos.

El PEI de rAd-IFN será administrado a los pacientes por profesionales sanitarios cualificados, a través de un catéter intrapleural (CIP) o un dispositivo intrapleural similar en un sistema cerrado. El drenaje del derrame pleural de un paciente, si lo necesita, también se hace en un sistema cerrado, pero debido al drenaje de líquidos corporales contaminados con OMG, el paciente acudirá al hospital para este procedimiento en lugar de dejar que los familiares o el personal de enfermería de distrito lo lleven a cabo para reducir al mínimo todos los riesgos.

2. Tratamiento del OMG tras la liberación

Controles ambientales

Las áreas de trabajo deben mantenerse en condiciones limpias e higiénicas. Tras el contacto con el rAd-IFN o con líquidos corporales del paciente, deberán limpiarse y descontaminarse todos los equipos y superficies de trabajo y del entorno con un desinfectante autorizado (véase la Tabla 1). El desinfectante debe cumplir los requisitos de eficacia contra adenovirus y patógenos transmitidos por la sangre, y su uso debe estar aprobado por el comité de bioseguridad institucional (IBC). Deberá obtenerse asesoramiento adicional sobre los procedimientos adecuados de desinfección por parte del IBC o del responsable de bioseguridad. Deben consultarse las instrucciones adicionales sobre el uso adecuado de la desinfección en la guía de manipulación y administración del PEI. Los desinfectantes deben usarse de acuerdo con las recomendaciones del fabricante y todos los requisitos establecidos por las autoridades locales de medio ambiente, seguridad e higiene. La cabina de seguridad biológica y el resto de superficies de trabajo contaminadas deben descontaminarse de forma rutinaria con un desinfectante autorizado al finalizar el trabajo y, especialmente, después de derrames, salpicaduras u otras contaminaciones. Debido al lugar de administración, no se espera que se produzca diseminación, por lo que no existe ningún riesgo para el medio ambiente ni para el personal debido a los

pacientes que utilizan baños normales.

Transporte

Transporte todos los líquidos corporales o material inyectable en un recipiente secundario sellado (p. ej., una bolsa de plástico sellada) a prueba de fugas.

El PEI de rAd-IFN se transportará a la habitación del paciente en un envase cerrado a prueba de fugas e irrompible.

3. a) Tipo y cantidad de residuos producidos

El concentrado de rAd-IFN α 2b está formulado para lograr una concentración declarada de 3×10^{11} pv/ml con un volumen de llenado declarado de 1,0 ml. El vial se cierra con un tapón de caucho (bromobutilo) con recubrimiento de polímero Flurotec® y se sella con un sello de aluminio abatible. En el momento de usarlo, se diluye un solo vial del concentrado de rAd-IFN α 2b en condiciones de asepsia hasta obtener un volumen total de 25 ml.

En total se administrarán aproximadamente $1,8 \times 10^{13}$ partículas virales a los pacientes incluidos en el estudio en España.

Además de estos viales, otros residuos generados incluyen una jeringa de 30 ml y una aguja de calibre 21 utilizadas para la preparación y administración del producto en fase de investigación clínica, vendajes y otros suministros habituales necesarios para la exploración física y médica de los pacientes.

3. (b) Tratamiento de residuos

Además de los viales de rAd-IFN α 2b, otros residuos que se generan son una jeringa y una aguja utilizadas para la preparación y administración del producto en investigación, apósitos y otros materiales habituales necesarios para la exploración física y médica de los sujetos.

Los elementos desechables deben colocarse en bolsas para materiales biopeligrosos (u otros recipientes designados apropiados) e incinerarse (rAd-IFN es sensible al calor; se utiliza 1 hora a 56 °C para inactivar el virus, o autoclave a 121 °C durante un mínimo de 15 minutos).

Los certificados/documentación de la destrucción deberán estar disponibles y corresponder con los detalles de la destrucción registrados en el registro maestro de contabilidad.

Los elementos no desechables deben descontaminarse en autoclave o con un viricida apropiado (es decir, lejía al 5% durante al menos 20-30 minutos).

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

Derrames en zonas abiertas

Si rAd-IFN se derrama en una zona abierta, advierta a las demás personas que se

encuentran en la zona para evitar que pisen o toquen el material derramado y, como consecuencia, aumenten su propagación. Lave todas las zonas potencialmente contaminadas. Cubra el material derramado con toallas de papel empapadas en un viricida adecuado (p. ej., lejía al 5 %) y déjelas actuar durante 20 a 30 minutos. Deseche estas toallas en un recipiente para residuos biológicos peligrosos, seque la zona con toallas secas y limpias, y deséchelas de la misma manera. Si se sabe o se sospecha que la ropa está contaminada, quítesela con cuidado, doblándola de manera que la zona contaminada quede hacia adentro. Deseche la ropa en una bolsa o introdúzcala directamente en el autoclave.

Derrames en la cabina de seguridad biológica BSL2

Los derrames confinados al interior de la cabina de seguridad biológica entrañan un riesgo pequeño o nulo para el personal de la zona. No obstante, los procedimientos de descontaminación deben iniciarse de inmediato, mientras el sistema de ventilación de la cabina continúa funcionando, para evitar la salida de los contaminantes. Rocíe o limpie las paredes, las superficies de trabajo y el equipo con un desinfectante antivírico adecuado (es decir, lejía al 5 %) y déjelo actuar durante al menos 20 a 30 minutos antes de enjuagar. Use la cantidad de solución suficiente para asegurarse de que las bandejas de drenaje y las cubetas de recogida situadas debajo de la superficie de trabajo queden en contacto con el desinfectante. Levante la rejilla de expulsión y la bandeja delanteras y limpie todas las superficies. Limpie la cubeta de recogida y drene el contenido en un recipiente. Esta solución, los guantes, el paño usado para limpiar y las esponjas deben desecharse en una bolsa de autoclave y esterilizarse en el autoclave.

Exposición accidental

En caso de exposición accidental deberán adoptarse las siguientes precauciones.

- Pinchazo con aguja: lave la zona con agua y jabón y obtenga atención médica.
- Salpicadura en los ojos o las membranas mucosas: enjuague con agua o solución salina estéril al 1 % durante al menos 15 minutos y obtenga atención médica.
- Inhalación: obtenga atención médica.
- No se recomienda el tratamiento con antivíricos.

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

Si se produce un derrame de rAd-IFN, deberá inactivarse in situ o retirarse directamente mediante la aplicación de material absorbente antes de su eliminación. Es fundamental estar preparado con antelación para saber cómo actuar en caso de derrame. Deberá haber un «kit para derrames» disponible con toallas de papel, desinfectante, protección ocular y guantes de goma. La Tabla 1 enumera los desinfectantes autorizados que se pueden usar en caso de derrame. Si se va a utilizar un desinfectante que no figura en la lista, este debe cumplir los requisitos de eficacia contra adenovirus y patógenos transmitidos por la sangre, y su uso debe estar aprobado por el IBC u otras autoridades locales en materia de seguridad biológica. Deberá obtenerse asesoramiento adicional sobre los procedimientos adecuados de desinfección por parte del IBC o del responsable de bioseguridad. Deben consultarse

las instrucciones adicionales sobre el uso adecuado de la desinfección en la guía de manipulación y administración del PEI.

Todo el personal responsable de la manipulación de rAd-IFN estará familiarizado con la ubicación y el uso de todo el equipo de emergencia en el área donde se prepara rAd-IFN. Esto incluye estaciones de lavado de ojos, duchas de emergencia, kits para derrames, bolsas para residuos con riesgo biológico, etc. Deberá informarse al departamento de higiene y seguridad en el trabajo (o equivalente) de cualquier exposición accidental y deberá registrarse también el desenlace del incidente. Cuando se sigan los procedimientos de seguridad, todo el personal debe usar ropa de protección, incluidos guantes y protección ocular.

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 rAd-IFN solo debe realizarse en centros clínicos con medidas de contención. Por lo tanto, no se prevé que rAd-IFN entre en contacto directo con plantas, animales o suelos. No se precisará la descontaminación de plantas, animales (no humanos) y suelos.

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

En España, rAd-IFN estará regulado por la legislación sobre medicamentos, que exige una estricta farmacovigilancia supervisada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Además, el OMG está regulado por la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de uso confinado, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente, por lo que se requiere la autorización del Consejo Interministerial de OMG, además de la autorización de la AEMPS.

Se recopilará información sobre todos los acontecimientos adversos individuales y se presentará a la AEMPS si se cumplen los criterios de sospecha de reacción adversa grave e inesperada tal como se define en el protocolo del ensayo clínico. Se enviarán informes de actualización de la seguridad durante el desarrollo a la AEMPS anualmente mientras el ensayo esté activo. En todos los centros del estudio participantes en España existen procedimientos para supervisar, revisar y actuar en caso de información de seguridad urgente relacionada con medicamentos para proteger la salud del ser humano. Además, cualquier incidencia o accidente con el OMG que afecte a la salud humana, a la salud animal o al medio ambiente, se notificará a la Comisión Nacional de Bioseguridad y al Consejo Interministerial de OMG (CIOMG).

En el caso extremadamente improbable de que se detectara diseminación no intencionada del vector a una persona, podría aislarse a dicha persona a la espera de investigaciones adicionales y consultas con la AEMPS y la Comisión Nacional de Bioseguridad y el Consejo Interministerial de OMG (CIOMG).