



**JX-594**

**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**

**3 de enero de 2012**

## ÍNDICE

A.	Información de carácter general .....	4
B.	Información sobre el organismo receptor o parental del que se deriva el OMG.....	6
C.	Información sobre la modificación genética .....	12
D.	Información sobre el organismo u organismos de los que se deriva el fragmento de inserción .....	14
E.	Información sobre el organismo modificado genéticamente .....	16
F.	Información sobre la liberación.....	18
G.	Interacciones del OMG con el medio ambiente y repercusiones potenciales sobre éste, si es apreciablemente diferente del organismo receptor o parental .....	22
H.	Información sobre el seguimiento .....	24
I.	Información sobre el tratamiento post-liberación y el tratamiento de residuos .....	25
J.	Información sobre planes de actuación en caso de emergencia .....	26

## LISTA DE ABREVIATURAS

<i>Amp<sup>R</sup></i>	Gen de resistencia a la ampicilina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Centro de epidemiología de EE.UU.)
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
hGM-CSF	Factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos humano
IT	Intratumoral
i.v.	Intravenoso
JX-594	VV recombinante
<i>lacZ</i>	Gen codificador de $\beta$ -galactosidasa
MTP	Mejor tratamiento paliativo
OMG	Organismo modificado genéticamente
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
TK	Timidina cinasa
TK <sub>L</sub>	Secuencia del dominio de unión al ATP de la TK
TK <sub>R</sub>	Secuencia del dominio de unión al nucleósido de la TK
VHP	Procedimiento de armonización voluntario
VV	Virus variolovacunal
X-gal	5-bromo-4-cloro-3-indolil galactopiranósido

## A. INFORMACIÓN DE CARÁCTER GENERAL

### 1. Detalles de la notificación

- a) Estado miembro de la notificación *Francia, España y Reino Unido: la solicitud de ensayo clínico se hace mediante el procedimiento de armonización voluntario (VHP)*
- b) Número de la notificación
- c) Fecha del acuse de recibo de la notificación
- d) Título del proyecto

*El proyecto, el ensayo clínico JX594-CRC019, se titula “Estudio de fase 1/2a de aumento de la dosis de JX-594 (virus variolovacunal GM-CSF/TK desactivada) administrado en infusiones intravenosas (i.v.) múltiples seguidas por refuerzos intratumorales (IT) en monoterapia y combinado con irinotecán en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico refractario”.*

- e) Período propuesto para la liberación *Desde el 01 de julio de 2011 al 31 de diciembre de 2013 (fecha de finalización del estudio)*

### 2. Notificador

Nombre de la institución o empresa *Voisin Consulting  
Espace Performance, Bat. E  
35769 St Grégoire Cedex,  
Francia*

### 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"/> <i>Virus variolovacunal</i>
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"/> especifíquese el phylum y la clase |

otro, especifíquese (reino, phylum y clase)

b) Identidad del OMG (género y especie)

Género: *Ortopoxvirus*  
Especie: *virus variolovacunal (VV)*

*El OMG es una suspensión viral del virus recombinante JX-594. Se trata de un VV recombinante, propagativo, replicativo y no integrador que deriva de la cepa Wyeth del VV de uso comercial habitual. El JX-594 difiere por tres modificaciones genéticas de la cepa Wyeth natural: 1) alteración del gen timidina cinasa (TK) viral por la 2) inserción del gen del factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos humano (hGM-CSF) y 3) inserción del gen lacZ.*

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

*Los virus de doble cadena de ADN, como el virus VV, presentan normalmente tasas muy bajas de mutación entre un pase y el siguiente (Nalca A. y Zumbrun E., 2010). Dryvax<sup>®</sup>, a partir de la cual se preparó el virus JX-594, es una población mixta de clones del virus variolovacunal. Durante el proceso de fabricación del virus JX-594 se seleccionó un clon (clon 1 LVB). Se han secuenciado los elementos genéticos del casete de expresión del virus JX-594 y se ha demostrado que son idénticos a las secuencias del GenBank de los genes del hGM-CSF y lacZ y los genes promotores asociados, y del gen de la TK del VV, con las siguientes excepciones: diferencia de un nucleótido en la región TK<sub>R</sub> (que no se expresa en JX-594) y un nucleótido adicional (G, posición 48) en una parte no fundamental del gen promotor p7.5E/L.*

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

Sí

No

En caso afirmativo, indique el código del país: Francia, España y Gran Bretaña (FR, ES y GB)

**Utilice los siguientes códigos de países:**

*Austria AT; Bélgica BE; Bulgaria BG; Chipre CY; República Checa CZ; Dinamarca DK; Estonia EE; Finlandia FI; Francia FR; Alemania DE; Grecia GR; Hungría HU; Irlanda IE; Italia IT; Letonia LV; Lituania LT; Luxemburgo LU; Malta MT; Países Bajos NL; Polonia PL; Portugal PT; Rumanía RO; Eslovaquia SK; Eslovenia SI; España ES; Suecia SE; Reino Unido GB.*

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

Sí

No

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

No

En caso afirmativo:

- Estado miembro de la notificación *Estados Unidos de América y Canadá*
- Número de la notificación

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

*La probabilidad de que el JX-594 se vuelva persistente e invasor en hábitat naturales es baja, por los motivos siguientes:*

- *Debido a la inactivación del gen TK, el JX-594 se replica preferentemente en células que se dividen activamente. En consecuencia, se espera que el virus JX-594 se propague principalmente en células cancerosas. JX-594 podría devolver su genoma a la estructura de su virus progenitor eliminando el casete de expresión insertado en el gen TK. Los estudios actuales de estabilidad genética de JX-594 no han detectado virus revertidos espontáneamente de JX-594.*
- *El JX-594 se mantiene exclusivamente en el citoplasma de las células infectadas, lo que elimina el riesgo de integración del ADN viral en el genoma del huésped.*
- *La diseminación de las partículas infecciosas en el entorno, y potencialmente a la población, puede producirse durante el procedimiento de liberación propuesto. Sin embargo, se adoptarán las medidas pertinentes en este estudio clínico para minimizar la diseminación y transmisión involuntaria.*
- *No se han planteado dudas sobre la contaminación ambiental durante la campaña de vacunación antivariólica, durante la cual cientos de millones de personas recibieron el virus natural no atenuado (es decir, el virus origen de JX-594).*

## B. INFORMACIÓN SOBRE EL ORGANISMO RECEPTOR O PARENTAL DEL QUE SE DERIVA EL OMG

1. Identificación del organismo receptor o parental:

a) Indicar si el organismo receptor o parental es:

- |               |   |
|---------------|---|
| viroide       | <input type="checkbox"/>  |
| virus ARN     | <input type="checkbox"/>  |
| virus ADN     | <input checked="" type="checkbox"/> <i>Virus variolovacunal</i> |
| 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"/> especifíquese el phylum y la clase     |

otro, especifíquese

## 2. Nombre

- (i) Orden y taxón superior (animales) *Poxviridae*
- (ii) Género *Ortopoxvirus*
- (iii) Especie *Virus variolovacunal*
- (iv) Subespecie
- (v) Cepa *Wyeth*
- (vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.)
- (vii) Nombre vulgar

## 3. Distribución geográfica del organismo

a) Autóctono del país que notifica o establecido en él:

Sí  No  No se sabe

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

(i) Sí

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

Atlántico   
Mediterráneo   
Boreal   
Alpino   
Continental   
Macaronésico

(ii) No

(iii) No se sabe

*La ecología del VV es desconocida. Se piensa que el VV no está presente de forma natural en el medio ambiente.*

c) ¿Se utiliza a menudo en el país donde se realiza la notificación?

Sí  No

d) ¿Se mantiene a menudo en el país donde se realiza la notificación?

Sí  No

#### 4. *Hábitat natural del organismo*

a) Si es un microorganismo:

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| Agua   | <input type="checkbox"/> |
| Suelo, en libertad   | <input type="checkbox"/> |
| Suelo, en simbiosis con sistemas 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"/> |

otro, especifíquese

*El organismo parental no está presente de forma natural en el medio ambiente.*

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

*No procede.*

#### 5. (a) *Técnicas de detección*

*No procede. No existe una técnica de detección o identificación capaz de discriminar el VV natural del OMG, excepto:*

- Cartografía de restricción de la región HindIII*
- Secuenciado del gen TK.*

#### 5. (b) *Técnicas de identificación*

*Véase el apartado 5. (a).*

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

Sí  No

*En caso afirmativo, especifíquese*

*En cuanto a la clasificación del riesgo, el virus variolovacunal humano se clasifica como un agente biológico del grupo 2, con arreglo a la clasificación de la Comunidad Económica Europea (CEE) para la protección de los trabajadores expuestos a agentes biológicos (Directiva 2000/54/EC). La denominación de grupo 2 se aplica a los agentes que causan enfermedad en el ser humano y que podrían constituir un peligro para los trabajadores, que es improbable que se diseminen hacia la comunidad y para los cuales existe un tratamiento o profilaxis eficaces disponibles. Ejemplo de otros agentes biológicos del grupo 2 son el virus del sarampión, las salmonellas y los virus de la gripe (tipos A, B y C).*

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	<input checked="" type="checkbox"/>
Animales	<input type="checkbox"/>
Plantas	<input type="checkbox"/>
Otros	<input type="checkbox"/>

*El VV posee la historia más larga y amplia de uso en el ser humano, adquirida durante la campaña de vacunación de los años 60 hasta comienzos de los 80 en la que se vacunó a cientos de millones de personas. El hecho de que el VV haya sido utilizado masivamente en la campaña de erradicación de la viruela significa que se dispone de un información valiosísima sobre su comportamiento en el ser humano, incluida la identificación de las poblaciones que corren riesgo de desarrollar acontecimientos adversos raros (Cono J. y cols., 2003; Kretzschmar M. y cols., 2006). Las complicaciones raras consistieron en eccema variolovacunal, erupción variólica diseminada, variola progresiva y encefalitis (Fields B.N., 1996). Los grupos identificados con un mayor riesgo de desarrollar acontecimientos adversos graves son los siguientes:*

- *Mujeres embarazadas o en período de lactancia.*
- *Pacientes menores de 12 meses de edad.*
- *Personas con afecciones cutáneas exfoliativas (p. ej., eccema grave, dermatitis ectópica o trastorno cutáneo parecido) que requieran tratamiento sistémico*
- *Personas con inmunodeficiencia significativa debida a una enfermedad subyacente (por ejemplo, VIH/SIDA) o a medicamentos (p. ej., corticosteroides sistémicos u otros motos inmunosupresores, como cortisona, dexametasona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, interferón, cisplatino, doxorubicina, fluorouracilo, etc.).*

b) Aporte la información pertinente especificada en la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo IIIA de la Directiva 2001/18/CE:

*No existe ningún reservorio natural conocido del VV. Seres humanos, vacas, búfalos, camellos, zorros, mapaches, cerdos, etc., ya han sido infectados por este virus. Sin embargo, se cree que el VV no produce infección latente y que el virus se elimina con rapidez del huésped una vez que surge la infección.*

*El VV puede infectar a una amplia variedad de tejidos humanos pero no causa ninguna enfermedad conocida, excepto en lo que respecta a las complicaciones de la vacunación (véase el apartado 7. a). Se dispone de varios agentes antivirales aprobados o en investigación para el tratamiento de las infecciones por el virus de la viruela en caso de respuesta adversa. La inmunoglobulina frente al virus variolovacunal y cidofovir son los tratamientos recomendados por los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de los Estados Unidos para determinadas reacciones graves frente a la vacuna de la viruela.*

*La replicación del VV tiene lugar exclusivamente en el citoplasma, lo que elimina el riesgo de integración del ADN viral en el genoma del huésped (Moss B., 2007).*

## 8. Información sobre reproducción

a) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:

*No procede, ya que el VV no está presente de forma natural en el medio ambiente.*

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

*No procede.*

c) Modo de reproducción: Sexual  Asexual

*No procede.*

d) Factores que afectan a la reproducción:

*No procede.*

## 9. Capacidad de supervivencia:

a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o 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) otro, especifíquese        | <input type="checkbox"/> |

*No procede.*

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

*Los virus VV son sensibles a la inactivación por métodos de desinfección física o química. El calor es el agente antimicrobiano más eficaz (los recuentos viables de VV se reducen en  $10^7$  veces por exposición a 60° C a presión ambiente en una hora o menos). El virus variolovacunal se vuelve no infeccioso después del tratamiento en un autoclave. Los desinfectantes de grado hospitalario también son eficaces frente a virus lipofílicos, como el VV.*

## 10. (a) Vías de diseminación

*El VV natural puede diseminarse eficazmente en el cuerpo humano. Se sabe que el VV no produce infección latente. Por tanto, después de un período inicial con alguna siembra del virus en líquidos biológicos, el virus se elimina por completo del huésped.*

*La inactivación del gen de la TK en el virus JX-594 recombinante tiende a limitar su diseminación hacia los tumores (Puhlmann M. y cols., 2000). En el hombre, el JX-594 podría diseminarse desde los líquidos biológicos, el lugar de inyección y las pústulas de vacuna.*

*La presencia de JX-594 se ha vigilado en sangre, orina y frotis faríngeos en seres humanos. El virus recombinante se detectó en los frotis faríngeos después de la administración intravenosa y en sangre después de la administración intravenosa o intratumoral hasta 2 y*

*3 semanas, respectivamente. Asimismo, se identificó el JX-594 en los exudados de las pústulas que los pacientes que las desarrollaron después de la administración intravenosa de JX-594. Está previsto vigilar la presencia de JX-594 en heces en el estudio clínico JX594-HEP018 (Nº de EudraCT 2011-000051-16).*

#### *10. (b) Factores que afectan a la diseminación*

*Las instrucciones sobre cómo prevenir la diseminación y la contaminación se incluirán en las Normas de Control de la Infección específicas que se harán llegar a los investigadores, farmacéuticos, todo el personal involucrado en la manipulación del producto, los pacientes y sus familiares. El lugar de la inyección (la piel a través de la cual se administrará el JX-594), así como las úlceras cutáneas y pústulas o erupciones acneiformes, se cubrirá con un vendaje completo durante 7 días después del tratamiento o hasta la resolución de cualquier ulceración, lesión de viruela o erupción cutáneas relacionadas con el JX-594, si este periodo es más largo. Los vertidos de líquidos potencialmente contaminados se manipularán de acuerdo a los procedimientos normalizados del centro para manipulación de vertidos de material potencialmente infeccioso. Mientras estén en su domicilio, los pacientes tendrán instrucciones para limpiar todas las superficies que entren en contacto con sus líquidos corporales utilizando lejía con cloro en una dilución 1:10 o cualquier otro desinfectante activo. La ropa, toallas y ropa de cama se lavarán utilizando el programa de agua caliente con detergente y se secarán con aire caliente. La ropa contaminada se guardará separada de la ropa limpia. Asimismo, se recomienda lavar las manos con frecuencia, evitar el contacto directo con la saliva (p. ej., besos), evitar compartir fomites (p. ej., cubiertos) y evitar el contacto con sujetos inmunodeprimidos en los 14 días siguientes al tratamiento con JX-594 como precaución. De manera similar a las precauciones que deben aplicar los sujetos con infecciones de vías respiratorias altas, se recomienda el uso de mascarillas faciales o quirúrgicas en presencia de tos o estornudos durante este período de tiempo.*

*Ya se ha descrito la transmisión sexual secundaria del VV por el sujeto vacunado (MMWR, 2004; MMWR, 2010). Esta publicación, junto a los datos preclínicos de JX-594 que demuestran la distribución del ADN viral y la aparición de abscesos en los testículos del conejo, resalta la importancia de mantener las precauciones frente a los contactos sexuales que se han definido para los pacientes que participan en el estudio de fase I/IIa propuesto. Se pedirá a los pacientes que se abstengan de mantener relaciones sexuales durante 15 días como mínimo después de cada inyección, y que utilicen métodos de barrera durante el periodo de tratamiento y durante al menos 6 semanas después del último tratamiento con JX-594.*

#### *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 procede.*

## C. INFORMACIÓN SOBRE LA MODIFICACIÓN GENÉTICA

### 1. Tipo de modificación genética

- i. Inserción de material genético
- ii. Eliminación de material genético
- iii. Sustitución de una base
- iv. Fusión celular
- v. Otro, especifíquese

### 2. Resultado que se pretende obtener mediante la modificación genética

*El JX-594 es un OMG desarrollado como candidato terapéutico para tratar a los pacientes con carcinoma hepatocelular y colorrectal. El gen TK del virus variolovacunal se inactivó en el virus JX-594 para potenciar el tropismo in vivo del VV hacia las células del cáncer frente a las células normales. El transgén terapéutico que codifica el hGM-CSF se insertó para aumentar la eficacia anticancerosa del JX-594 localmente y frente a metástasis a distancia del tumor, estimulando la inmunidad antitumoral sistémica. El gen de la  $\beta$ -galactosidasa de Escherichia coli se insertó para proporcionar un marcador de replicación viral en el estudio histopatológico de las biopsias tisulares de los pacientes tratados.*

### 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 3b), aporte la información siguiente

#### a) Tipo de vector

- Plásmido
- Bacteriófago
- Virus
- Cósmido
- Elemento de transposición

Otro, especifíquese

#### b) Identidad del vector

*pSC65/hGM-CSF*

c) Gama de organismos huéspedes del vector  
*Escherichia coli*

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

Sí  No

Resistencia a los antibióticos

Otro, especifíquese

Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta: *Gen de resistencia a la ampicilina (AmpR). Sin embargo, la secuencia de AmpR no está finalmente contenida en el fragmento de ADN que se inserta en el receptor.*

e) Fragmentos constituyentes del vector

*El vector pSC65/hGM-CSF contiene secuencias de ADN que codifican las proteínas hGM-CSF y  $\beta$ -galactosidasa y sus genes promotores respectivos. Además, las secuencias transgénicas están flanqueadas por 2 regiones genómicas del VV ( $TK_L$  y  $TK_R$ ) que permiten la recombinación homóloga entre el plásmido de transferencia y el VV.*

f) Método de introducción del vector en el organismo receptor

- i. transformación
- ii. electroporación
- iii. macroinyección
- iv. microinyección
- v. infección
- vi. otro, especifíquese

*Recombinación homóloga entre el vector pSC65/hGM-CSF y el virus VV original (cepa Wyeth, Dryvax<sup>®</sup>) en células de riñón del mono CV-1.*

5. Si las respuestas a B. 3 (a) y (b) son negativas, ¿Qué método se siguió en el proceso de modificación?

- i. transformación
- ii. microinyección
- iii. microencapsulación
- iv. macroinyección
- v. otro, especifíquese

6. Composición del fragmento de inserción

a) Composición del fragmento de inserción

*El inserto contiene los genes que codifican hGM-CSF y  $\beta$ -galactosidasa. Contiene además promotores del virus variolovacunal para la expresión de transgenes (es decir, PsE/L sintético, p7.5K). Es importante saber que el gen AmpR no forma parte del inserto después de la recombinación entre el VV y el vector pSC65.*

b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción

<i>Composición del fragmento de inserción</i>	<i>Fuente</i>	<i>Función prevista</i>
<i>hGM-CSF</i>	<i>Ser humano</i>	<i>Estimula la respuesta inmunitaria anticancerosa</i>
<i>PsE/L</i>	<i>Sintético</i>	<i>Promotor precoz/tardío</i>
<i>lacZ</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Gen marcador de seguridad</i>
<i>p7.5K</i>	<i>VV</i>	<i>Promotor precoz/tardío</i>

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

*El transgén terapéutico que codifica el hGM-CSF se insertó para aumentar la eficacia anticancerosa del JX-594 localmente y frente a metástasis a distancia del tumor, estimulando la inmunidad antitumoral sistémica. El gen de la  $\beta$ -galactosidasa de Escherichia coli se insertó para facilitar la selección de placas recombinantes y permitir la monitorización de la replicación viral en el tejido tumoral.*

d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor

- en un plásmido libre
- integrado en el cromosoma
- otro, especifíquese

*El fragmento de inserción se integra totalmente en el genoma del VV mediante recombinación homóloga en el gen TK.*

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**

1. Indíquese si es:

- viroide
- virus ARN
- virus ADN  *Virus variolovacunal para p7.5K*
- bacteria  *E. coli para lacZ*
- hongo
- animal
- mamíferos  *Homo sapiens para hGM-CSF (no se describe en las secciones siguientes)*
- insectos
- peces
- otro animal  especifíquese el phylum y la clase
- otro, especifíquese

## 2. Nombre completo

	<i>lacZ</i>	<i>p7.5K</i>
i) Orden y taxón superior (animales)	<i>Proteobacteria</i>	<i>Poxviridae</i>
ii. Familia (plantas)	<i>Enterobacteriaceae</i>	
iii. Género	<i>Escherichia</i>	<i>Ortopoxvirus</i>
iv. Especie	<i>Escherichia coli</i>	<i>Virus variolovacuinal</i>
v. Subespecie		
vi. Cepa		<i>Wyeth</i>
vii. Cultivar/línea de reproducción		
viii. Patovar		
ix. Nombre vulgar	<i>E. coli</i>	

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

Sí  No  No se sabe

En caso afirmativo, especifíquese

### a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?

Humanos   
Animales   
Plantas   
Otros

*E. coli es una bacteria gramnegativa que existe habitualmente en el intestino del ser humano y de animales. La mayoría de las cepas de E. coli son inocuas, pero hay algunas excepciones de cepas que causan una diarrea grave. Los síntomas más frecuentes de infección por E. coli son retortijones abdominales y diarrea. En un caso no complicado, la enfermedad debe remitir en 5-10 días sin tratamiento antibiótico. En la práctica habitual, el tratamiento con antibióticos debe comenzar empíricamente en función de la localización y gravedad de la infección, y después se modificará dependiendo del antibiograma.*

*VV: véanse los apartados B.7.a) y B.7.b).*

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

Sí  No  No se sabe

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  No

En caso afirmativo, especifíquese

*E. coli se clasifica como un agente biológico del grupo 2, con arreglo a la clasificación de la Comunidad Económica Europea para la protección de los trabajadores expuestos a agentes biológicos (Directiva 2000/54/CE).*

*VV: véase la sección B.6.*

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

Sí  No  No se sabe

**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 respecta a la capacidad de supervivencia?*

Sí  No  No se sabe

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

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

Sí  No  No se sabe

Especifíquese

*Los genes que codifican el hGM-CSF y la  $\beta$ -galactosidasa se insertan en el gen viral de la TK, inactivándolo. La inactivación de la TK disminuye la virulencia del VV (Buller R. y cols., 1985) al restringir la replicación vírica a las células en proliferación. De esta forma, también se dirige la diseminación del virus a los tumores (Puhlmann M. y cols., 2000).*

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

Sí  No  No se sabe   
Especifíquese

## 2. Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente

*La expresión de la  $\beta$ -galactosidasa se puede utilizar para evaluar la estabilidad genética y la pureza del producto y para el estudio histopatológico de las biopsias. La expresión de la  $\beta$ -galactosidasa se confirma infectando células U2OS con JX-594 en un método de valoración en placa modificado e incubando los cultivos con un sustrato X-gal para comprobar visualmente la actividad  $\beta$ -galactosidasa. Los pocillos de las placas que expresan  $\beta$ -galactosidasa aparecen de color azul, mientras que el color blanco no se modifica en los que no la expresan en la monocapa.*

*En dos lotes clínicos de JX-594 se han evaluado más de 500 placas para comprobar la expresión  $\beta$ -galactosidasa. Los resultados demuestran que la estabilidad genética es comparable entre ambos lotes.*

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

Sí  No  No se sabe

(a) ¿Para cuál de los organismos siguientes?

Humanos	<input type="checkbox"/>
Animales	<input type="checkbox"/>
Plantas	<input type="checkbox"/>
Otros	<input type="checkbox"/>

(b) Aporte la información pertinente bajo el anexo III(A) punto II(A)(11)(d) y II(C)(2)(i):  
*El hGM-CSF es una citocina proinflamatoria que participa en las reacciones inflamatorias inmunitarias. En teoría, podría participar exacerbando la respuesta inmunitaria de un paciente ante un alérgeno. Hasta la fecha, el virus JX-594 ha sido administrado a más de 90 pacientes sin que se hayan descrito efectos de tipo alérgico relacionados con el tratamiento. No existe ningún rasgo patológico conocido atribuido a la  $\beta$ -galactosidasa.*

*Actualmente, en los estudios no clínicos (en ratones y conejos) y clínicos (en más de 90 pacientes con cáncer en estadio avanzado) realizados con el OMG hasta la fecha se ha demostrado un perfil de seguridad aceptable del virus JX-594. El efecto más notable observado en la experiencia no clínica fue la persistencia del OMG en los testículos del conejo durante 3 semanas. Hasta la fecha, cinco sujetos incluidos en los estudios clínicos con JX-594 han desarrollado pequeñas pústulas cutáneas (< 1 cm) después de la administración intravenosa o intratumoral con dosis de  $1 \times 10^9$  ufp, que más tarde se confirmaron relacionadas con el JX-594. Sin embargo, con este OMG nunca se ha descrito su transmisión secundaria y la diseminación hacia el entorno.*

## 4. Descripción de los métodos de identificación y detección

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

*La presencia de la estructura básica del VV puede detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica para el gen E9L que codifica la ADN polimerasa variolovacunal.*

b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:

*Para identificar el virus recombinante y demostrar su integridad genética se usa un mapa de restricción HindIII.*

## **F. INFORMACIÓN SOBRE LA LIBERACIÓN**

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

*La liberación en este contexto consistirá en la administración del producto en los quirófanos de un hospital, mediante inyección intravenosa e inyección intratumoral a los pacientes como parte del protocolo de un ensayo clínico multinacional y multicéntrico.*

*Este estudio clínico es un estudio de fase I/IIa en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico refractario. El estudio ha sido diseñado para evaluar la dosis tolerada máxima, la seguridad y la eficacia de JX-594, en monoterapia o combinado con irinotecán. JX-594 se administrará en infusión intravenosa (5 veces a intervalos semanales), seguido por hasta 3 refuerzos intratumorales administrados a discreción del investigador las semanas 9, 13 y/o 17. Está previsto que participen en el estudio un máximo de 54 pacientes, con un máximo de 24 pacientes en la parte de fase I de aumento de la dosis del estudio y 30 pacientes en la parte de fase IIa. Se realizará un seguimiento para evaluar la supervivencia de todos los pacientes.*

*La liberación se realizará por personal médico y farmacéutico específico y con la formación necesaria. Se vigilará estrictamente el potencial de diseminación del virus desde los líquidos biológicos de los pacientes. Las instrucciones detalladas sobre cómo prevenir la contaminación por el virus se han redactado a partir del conocimiento médico adquirido durante la campaña de erradicación de la viruela. Esas instrucciones se harán llegar a todo el personal involucrado en la manipulación del producto, a los pacientes y a sus familiares.*

### *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

*No procede. El OMG y el VV no están presentes de forma natural en el medio ambiente. La liberación actual puede compararse con el uso del VV durante la campaña de erradicación de la viruela.*

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

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

*JX-594 se administrará en los centros clínicos siguientes:*

*FRANCIA:*

- *Hôpital de Hautepierre* *Hôpitaux Universitaires de Strasbourg*  
*1 avenue Molière*  
*67098 Estrasburgo cedex*  
*Service d'Hématologie et d'Oncologie*  
*Pr. Jean-Emmanuel KURTZ*
- *Hôpital Civil de Colmar* *39 avenue de la Liberté*  
*68024 Colmar cedex*  
*Pôle Oncologie – Médecine B : Onco-Hématologie Immunologie Clinique*  
*Dr. Fares HUSSEINI*
- *Institut Claudius Regaud* *20-24 rue du Pont Saint-Pierre*  
*31052 Toulouse cedex*  
*Département d'Oncologie Médicale*  
*Dr. Jean-Pierre DELORD*
- *Hôpital Saint Antoine* *184 rue du Faubourg Saint Antoine*  
*75012 París*  
*Département d'Oncologie Médicale*  
*Pr. Aimery DE GRAMONT*

*ESPAÑA:*

- *Hospital Clínico Universitario Valencia* *Avda. Blasco Ibáñez, 17*  
*46010 Valencia*  
*Departamento de Hematología y Oncología Médica*  
*Pr. Andrés CERVANTES*
- *Hospital Universitario Virgen del Rocío* *Av.Manuel Siurot s/n*  
*41013 Sevilla*  
*Departamento de Oncologia*  
*Dra. Rocío GARCÍA-CARBONERO*
- *Institut Català D'Oncologia* *Av. Gran Via, 199-203*  
*08907 L'Hospitalet-Barcelona*  
*Unidad de Aparato Digestivo, Departamento de Oncología Médica*  
*Dr. Ramón SALAZAR*

*REINO UNIDO:*

- *St. James's University Hospital* *University of Leeds*  
*Beckett Street*  
*Leeds LS9 7TF*  
*Cancer Research UK Clinical Centre*  
*Dr. Alan ANTHONY*

- *Beatson West of Scotland Cancer Centre*    *1053 Great Western Road  
Glasgow G12 OYN*  
*Dept. of Medical Oncology*  
*Dr. Jeff EVANS*
  
- *Queen's University Belfast Cancer Centre*    *Belfast City Hospital  
Belfast BT9 7AB  
Irlanda del Norte*  
*Centre for Cancer Research and Cell Biology*  
*Dr. Richard Wilson*

b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):

i. Lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>):

*Véase más adelante.*

ii. Área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>):

*No se requiere un tamaño específico para el centro clínico. No obstante, todas las zonas en las que se manipulará y administrará el JX-594 a los pacientes y en las que los pacientes serán hospitalizados después de recibir el JX-594 deben ser zonas de acceso restringido (es decir, el acceso a esas zonas estará controlado y se limitará al personal autorizado del hospital que haya recibido formación sobre las medidas de control de la infección). A la entrada de las zonas restringidas se fijará un símbolo internacional de peligro biológico. La farmacia y el laboratorio del centro deben estar equipados con una cabina de seguridad biológica vertical de acuerdo con las normas de manipulación de agentes biológicos del grupo 2. El paciente permanecerá en una habitación individual durante 8 y 20 horas después de cada administración intratumoral o intravenosa, respectivamente. Asimismo, se asignará un baño privado a cada paciente que haya recibido tratamiento con JX-594.*

*Las superficies del entorno, las salas del hospital, las áreas asistenciales, los equipos médicos y los dispositivos médicos deben ser limpiados rutinariamente con un desinfectante de grado hospitalario. Después del alta del paciente a su domicilio, se limpiarán todas las superficies de la habitación y del baño con un desinfectante de grado hospitalario. Los elementos como platos, utensilios, ropa y otros tejidos se descontaminarán con agua caliente (>70° C) y detergente. Todo el material de desecho deberá ser eliminado en el autoclave, incinerado o tratado con una solución de hipoclorito sódico por personal con formación para la eliminación de residuos biológicos.*

c) Proximidad a biotopos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:

*No procede*

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

*No procede*

#### *4. Método y amplitud de la liberación*

a) Cantidad de OMG que vaya a liberarse

*La dosis administrada es de  $3 \times 10^8$  ufp o  $1 \times 10^9$  ufp por infusión i.v. y  $1 \times 10^9$  ufp por inyección IT. Cada paciente recibirá 8 inyecciones durante un período de 18 semanas.*

b) Duración de la operación

*Véase el apartado 4.a)*

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

*El OMG se libera exclusivamente para uso clínico, se suministra en viales cerrados y está debidamente etiquetado. La administración será responsabilidad del personal médico, y se hará de conformidad con el protocolo clínico y en cumplimiento de la Buena Práctica Clínica.*

*El producto debe prepararse en condiciones asépticas que cumplan los requisitos estipulados para preparaciones inyectables. El JX-594 se preparará en una cabina de seguridad biológica vertical de tipo II en un laboratorio o farmacia bajo la dirección de un farmacéutico acreditado. La cabina de seguridad biológica donde vaya a prepararse el producto para la inyección se descontaminará antes y después de la manipulación con alcohol isopropílico al 70% o con cualquier otro desinfectante activo.*

*Todo el personal involucrado en la manipulación de JX-594 o de cualquier material o lencería potencialmente contaminados con JX-594 debe utilizar equipo protector (es decir, guantes impermeables, traje, mascarilla quirúrgica o funcional y gafas de seguridad con pantallas laterales). Todas las transferencias de JX-594 deben hacerse utilizando una bolsa de transporte de plástico sellada u otro contenedor estanco sellado que ostente claramente el símbolo de material biológico peligroso. Además, el personal del centro seguirá el procedimiento estándar del hospital o la clínica recomendado para la manipulación de las vacunas de virus vivos.*

*En caso de vertido accidental, la zona contaminada se contendrá con barreras que eviten el paso. El personal de limpieza del vertido deberá utilizar el equipo protector personal. El vertido deberá absorberse con toallas de papel y se aplicará un desinfectante activo (p. ej., solución de lejía al 10% u otro desinfectante activo). Se dejará actuar el desinfectante durante 20-30 minutos. Las toallas de papel contaminadas se reemplazarán con toallas de papel limpias empapadas con el desinfectante. Todo el personal que manipule el producto deberá ser informado de que en caso de:*

- Salpicaduras oculares: los ojos deben ser aclarados con abundante agua limpia en una estación de lavado ocular y se instilará una gota de trifluridina al 1% cada 2 horas.*
- Salpicadura en piel intacta: la zona debe ser descontaminada con alcohol y después lavada bajo un chorro de agua.*
- Cortes o punciones: se permitirá el sangrado de la herida antes de lavarla con un chorro de agua limpia y, preferiblemente, estéril.*

*Se derivará al sujeto al personal médico especializado en el cuidado y tratamiento de infecciones variolovacunales para su seguimiento médico.*

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

*No procede*

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

*Desde su entrada en la fase de desarrollo clínico, JX-594 ha sido liberado en el entorno clínico parecido al entorno propuesto en 9 ocasiones precedentes. Hasta la fecha, más de 90 pacientes han recibido inyecciones de JX-594. El JX-594 fue seguro y bien tolerado en general durante esos estudios clínicos, siendo los acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia las reacciones relacionadas con el virus variolovacunal como fiebre, escalofríos, anorexia, dolores y malestar, cansancio, cefalea o náuseas. Se espera encontrar una hipotensión aguda leve o moderada en la hora siguiente a la administración intravenosa, que después puede aparecer intermitentemente (con una intensidad máxima entre 8-12 horas) durante las primeras 24 horas después del tratamiento con JX-594. Se espera detectar fiebre aguda moderada o importante en las 4-6 horas siguientes al tratamiento, y tiene una duración habitual de 18-24 horas. Es posible que aparezcan los siguientes efectos secundarios en el tumor o en el lugar de inyección: dolor, necrosis, ulceración e inflamación. Tal como se indica en el apartado E.3.b), hasta la fecha cinco sujetos han desarrollado pequeñas (< 1 cm) pústulas cutáneas que posteriormente se confirmaron relacionadas con JX-594. Sin embargo, con este OMG nunca se ha descrito su transmisión secundaria o la diseminación hacia el entorno.*

**G. INTERACCIONES DEL OMG CON EL MEDIO AMBIENTE Y REPERCUSIONES POTENCIALES SOBRE ÉSTE, SI ES APRECIABLEMENTE DIFERENTE DEL ORGANISMO RECEPTOR O PARENTAL**

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

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

*Los organismos diana son seres humanos.*

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

*El JX-594 es un virus variolovacunal dotado de una herramienta oncolítica con efecto terapéutico, diseñado para replicarse selectivamente y destruir las células cancerosas, a la vez que estimula una respuesta inmunitaria antitumoral sistémica a través de la expresión de su transgén, hGM-CSF. La expresión de la  $\beta$ -galactosidasa también proporciona un*

*marcador de la replicación viral en el estudio histológico de las biopsias tumorales mediante inmunohistoquímica y de la diseminación o transferencia del virus a los cuidadores mediante la detección de anticuerpos específicos frente a  $\beta$ -galactosidasa.*

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

*Hay una posibilidad mínima de transmisión genética a otras especies según la liberación propuesta del OMG. Como ya se ha mencionado en la sección F, el OMG se liberará en un quirófano hospitalario y es improbable que entre en contacto con otras especies animales.*

*Los episodios de recombinación con otros organismos son improbables, ya que requerirían la presencia de otros poxvirus que no se encuentran en el entorno de manera natural.*

*El JX-594 se mantiene exclusivamente en el citoplasma de las células infectadas, lo que elimina el riesgo de integración del ADN viral en el genoma del huésped.*

**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  No se sabe

Especifíquese

*No procede. Las características replicativas y propagativas del virus variolovacunal han sido atenuadas en el virus JX-594 con la alteración del gen timidina cinasa, que hace que el organismo modificado dependa de células de elevado nivel de división como las células cancerosas. En consecuencia, el virus JX-594 mostrará una competitividad y una invasividad reducidas comparado con el virus variolovacunal.*

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

*Se espera que JX-594 no interactúe con organismos no diana, debido a las condiciones de liberación propuestas. De hecho, el OMG quedará confinado al centro hospitalario, concretamente al quirófano, la farmacia del hospital, el laboratorio de análisis clínico y la zona de autoclave e incineración. En el caso improbable de la administración involuntaria a organismos no diana, la diseminación ulterior es improbable ya que sólo se han dado casos raros de transmisión secundaria durante la campaña de vacunación de la viruela con el virus variolovacunal natural, comparado con el cual la patogenicidad del virus JX-594 es menor.*

**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)
- (ii) Familia (plantas)
- (iii) Género
- (iv) Especie
- (v) Subespecie
- (vi) Cepa
- (vii) Cultivar/línea de reproducción

- (viii) Patovar
- (ix) Nombre vulgar

*Es posible que el personal médico del hospital se inyecte el OMG accidentalmente, así como la transmisión secundaria a los familiares del paciente. La infección será nociva en poblaciones de riesgo (véase el apartado B.7.b), pero los pacientes con familiares pertenecientes a esos grupos de riesgo y el personal sanitario perteneciente a esos grupos de riesgo serán excluidos de la participación en el estudio.*

## *7. Probabilidad de intercambio genético in vivo*

- (a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:

*Hay una posibilidad mínima de transmisión genética a otras especies según la liberación propuesta del OMG. El OMG se liberará en un quirófano del hospital y es improbable que entre en contacto con otras especies animales. Además, JX-594 permanece localizado en el citoplasma celular hasta la lisis de la célula infectada. No es posible el intercambio genético con otros poxvirus humanos, ya que estos virus no son endémicos en la especie humana. En los animales susceptibles a la infección por el virus variolovacunal, las oportunidades para la recombinación genética con poxvirus animales es probablemente baja, ya que, que se sepa, nunca se ha descrito su desarrollo durante la campaña de erradicación de la viruela.*

- (b) De otros organismos al OMG:

*Véase el apartado 7 (a).*

- (c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:

*No se dispone de datos.*

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

*No se dispone de datos en relación con las características de JX-594 en los ambientes mencionados.*

## *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*

*El seguimiento de los efectos directos e indirectos del OMG en los pacientes se hará mediante las evaluaciones clínicas siguientes: exploraciones físicas, notificación de acontecimientos adversos y valoraciones del laboratorio clínico durante todo el estudio clínico para todos los pacientes.*

*Además, se analizará la siembra del JX-594 en frotis faríngeos y orina en pacientes que decidirán voluntariamente realizarse el análisis. Se evaluará la siembra de JX-594 en distintos puntos temporales en el estudio clínico propuesto mediante formación de placas y PCR cuantitativa.*

2. *Métodos de seguimiento de las repercusiones en el ecosistema*  
*No se prevén, ya que el OMG y el VV parenteral no están presentes de forma natural en el medio ambiente.*

3. *Métodos para la detección de la transferencia del material genético donado del OMG a otros organismos*  
*No se dispone de ninguna técnica; la probabilidad de transferencia del material genético donado a otros organismos es baja, dado que JX-594 carece de localización nuclear y no se conoce ningún virus endémico humano capaz de complementar, recombinar ni intercambiar material genético con el genoma del VV.*

4. *Tamaño del área de seguimiento (m<sup>2</sup>)*  
*No procede: el OMG se administrará a los pacientes mediante inyecciones intravenosas o intramusculares en quirófanos hospitalarios.*

5. *Duración del seguimiento*  
*Las evaluaciones de seguridad se realizarán durante toda la participación del paciente en el estudio clínico y hasta la progresión de la enfermedad.*

6. *Frecuencia del seguimiento*  
*Está previsto realizar visitas de seguimiento, en las que se evaluará la seguridad, todas las semanas en el estudio clínico propuesto.*

## **I. INFORMACIÓN SOBRE EL TRATAMIENTO POST-LIBERACIÓN Y EL TRATAMIENTO DE RESIDUOS**

1. *Tratamiento del lugar tras la liberación*  
*La cabina de seguridad biológica donde vaya a prepararse el producto para la inyección se descontaminará antes y después de la manipulación con alcohol isopropílico al 70% o con cualquier otro desinfectante activo.*

*Todo el material específico del estudio clínico será desechado después de su uso, y será autoclavado, incinerado o tratado con una solución de hipoclorito sódico por el personal que tenga la formación adecuada para desechar un residuo biopeligroso.*

*El material no específico del estudio clínico será esterilizado o limpiado con un desinfectante activo (p. ej., una solución de lejía al 10% o cualquier otro desinfectante activo) seguido por la aplicación de alcohol isopropílico al 70% antes de utilizarlo para otros fines.*

*Después del alta del paciente a su domicilio, la habitación (superficies y suelo) y el baño del hospital se limpiarán de la forma habitual con una solución basada en un desinfectante de grado hospitalario.*

2. *Tratamiento del OMG tras la liberación*  
*Para el tratamiento de los residuos clínicos, véase el apartado I.3.(b).*

3. a) *Tipo y cantidad de residuos producidos*

*Los títulos de JX-594 en el lote clínico se encontrarán dentro de las especificaciones requeridas (es decir,  $1,0 \times 10^7$  a  $5,0 \times 10^9$  ufp/ml). El JX-594 se suspende en un volumen total de 0,8 ml, de los que 0,7 ml son extraíbles. La dosis total que se inyectará a los pacientes en el estudio clínico propuesto será de  $3,0 \times 10^8$  ufp o  $1,0 \times 10^9$  ufp. En consecuencia, la cantidad de residuo por inyección no será mayor de  $3,2 \times 10^9$  ufp y  $2,5 \times 10^9$  ufp, respectivamente.*

*Cada paciente recibirá 5 infusiones i.v. de  $3,0 \times 10^8$  ufp o  $1,0 \times 10^9$  ufp de JX-594 y 3 inyecciones IT de  $1,0 \times 10^9$  ufp de JX-594. Por lo tanto, la cantidad total de residuo por paciente y centro no será mayor de  $24 \times 10^9$  ufp, que se considera limitada.*

### *3. (b) Tratamiento de los residuos*

*El residuo se desactiva mediante:*

- Autoclavado/incineración*
- o*
- Utilización de un desinfectante [p. ej., hipoclorito sódico (dilución 1:10 de hipoclorito sódico para una concentración de trabajo del 0,615% de hipoclorito sódico) o cualquier otro desinfectante activo].*

## **J. INFORMACIÓN SOBRE PLANES DE ACTUACIÓN EN CASO DE EMERGENCIA**

### *1. Métodos y procedimientos de control de la diseminación del OMG o los OMG en caso de dispersión imprevista*

*Se advertirá al personal que intervenga en la manipulación de JX-594 que actúe siguiendo las recomendaciones que figuran más adelante si se produce un incidente durante el uso de JX-594.*

#### **- Vertido accidental:**

*La zona del vertido se contendrá con barreras que eviten el paso. El personal de limpieza del vertido deberá utilizar el equipo protector personal. El vertido deberá absorberse con toallas de papel y se aplicará un desinfectante activo (p. ej., solución de lejía al 10% u otro desinfectante activo). Se dejará actuar el desinfectante durante 20-30 minutos. Las toallas de papel contaminadas se reemplazarán con toallas de papel limpias empapadas con el desinfectante.*

#### **- Salpicaduras oculares:**

*Los ojos deben ser aclarados con abundante agua limpia en una estación de lavado ocular y se instilará una gota de trifluridina al 1% cada 2 horas.*

#### **- Salpicadura en piel intacta:**

*La zona debe ser descontaminada con alcohol y después lavada bajo un chorro de agua.*

#### **- Cortes o punciones:**

*Se permitirá el sangrado de la herida antes de lavarla con un chorro de agua limpia y, preferiblemente, estéril.*

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

*Véase el apartado J.1.*

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

*No procede.*

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

*Se hará un seguimiento a los pacientes para detectar la aparición de acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves (AAG) según lo estipulado en el protocolo del ensayo clínico. Todos los acontecimientos adversos graves serán registrados y evaluados por el personal del hospital y el promotor del estudio, y se notificarán a las autoridades sanitarias cuando sea pertinente.*

*Las características replicativas y propagativas del virus variolovacunal han sido atenuadas en el virus JX-594 con la alteración del gen TK, que hace que la replicación del virus dependa de células que se dividen activamente, como las células cancerosas. Por tanto, la probabilidad de propagación de JX-594 fuera de los tumores de los pacientes es muy baja.*

*Según la información clínica disponible hasta la fecha, el JX-594 es seguro con la dosis clínica estudiada de  $1 \times 10^9$  ufp (10.000 veces mayor que la dosis de la vacuna de la viruela) y no se disemina a los cuidadores que están en contacto con los pacientes tratados. Si se produjera la diseminación, se ha predicho que el nivel de exposición será bajo comparado con las dosis recibidas por los pacientes en el estudio propuesto, y muy bajo comparado con las dosis de vacunas no atenuadas administradas a la población general (p. ej., las vacunas frente a la viruela). Además, es probable que los sujetos expuestos mayores de 35 años ya hayan sido inmunizados previamente con el virus variolovacunal. En el caso muy improbable de que un sujeto expuesto presente una toxicidad relacionada con el virus se podría iniciar tratamiento con la inmunoglobulina frente al virus variolovacunal o con cidofovir. En consecuencia, los riesgos para la salud pública de este virus son muy bajos y, de hecho, deberían ser menores que los detectados con los procedimientos de vacunación habituales. Hasta la fecha no se han publicado informes de transmisión de los receptores del virus variolovacunal a los profesionales sanitarios. Se aplicarán los métodos de barrera habituales para la asistencia sanitaria siguiendo las normas de cada centro para organismos infecciosos (por ejemplo, para *M. tuberculosis* o *Pseudomonas*), como son el uso de guantes, traje, mascarilla facial y gafas de seguridad.*

## BIBLIOGRAFÍA

Directive 2000/54/EC. *Directive 2000/54/EC of the European Parliament and of the Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work*

Buller R., Smith G., Cremer K., Notkins A. and Moss B. "Decreased virulence of recombinant vaccinia virus expression vectors is associated with a thymidine kinase-negative phenotype." *Nature*. (1985) 317: 813-815.

Cono J., Casey C.G. and Bell D.M. "Smallpox vaccination and adverse reactions. Guidance for clinicians." *MMWR Recomm Rep*. (2003) 52(RR-4): 1-28.

Fields B.N. "Poxviruses. In: *Fields Virology* 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins." (1996): 2679-2689.

Kretzschmar M., Wallinga J., Teunis P., Xing S. and Mikolajczyk R. "Frequency of adverse events after vaccination with different vaccinia strains." *PLoS Med*. (2006) 3(8): e272.

MMWR. *CDC. Secondary and tertiary transfer of vaccinia virus among U.S. military personnel - United States and worldwide, 2002-2004. MMWR* 2004. 53.(2004): 103-105.

MMWR. *Vaccinia virus infection after sexual contact with a military smallpox vaccinee*. Washington, *Morb Mortal Wkly Rep*.(2010) 59: 773-775.

Moss B. *Poxviridae: The viruses and their replication*. In *Fields Virology*, D. M. Knipe.(2007)

Nalca A. and Zumbun E. "ACAM2000TM: The new smallpox vaccine for United States Strategic National Stockpile." *Drug Design, Development and Therapy*. (2010) (4): 71-79.

Puhlmann M., Brown C.K., Gnant M., Huang J., Libutti S.K., Alexander H.R. and Bartlett D.L. "Vaccinia as a vector for tumor-directed gene therapy: biodistribution of a thymidine kinase-deleted mutant." *Cancer Gene Ther*. (2000) 7(1): 66-73.