

**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**

**NOTIFICACIÓN Nº B/ES/19/23**

**MVATG17401**

**(MVA HIV-B)**

**EHVA T02/ANRS VRI07 Clinical Trial**

**(EudraCT No: 2019-002818-40)**

Versión 2.0

22 de noviembre de 2019

**A. Información de carácter general:**

**1. Detalles de la notificación**

a) Estado miembro de la notificación:	España
b) Número de la notificación:	<b>B/ES/19/23</b>
c) Fecha del acuse de recibo de la notificación:	22 de Octubre de 2019
d) Título del proyecto:	Ensayo clínico de fase II aleatorizado controlado con placebo con vedolizumab con o sin vacuna terapéutica para el VIH en pacientes que empezaron con antirretrovirales durante la fase aguda o crónica de la infección (EHVA T02/ANRS VRI07).
e) Período propuesto para la liberación:	Desde el inicio del ensayo clínico en Marzo de 2020 hasta marzo de 2021.

**2. Notificador**

Nombre de la institución o empresa:	Inserm-ANRS (French National Institute for Health and Medical Research-ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida-hiv Hépaties), Paris, 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"/>
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)	Reino: <b>POXVIRIDAE</b> Phylum: Orthopoxvirus Clase: Vaccinia virus
b) Identidad del OMG (género y especie)	
Vacuna contra la vacuna contra el VIH basada en el virus Ankara (llamada MVATG17401 o MVA HIV-B en el ensayo clínico)	
Género: Ortopoxvirus Especies: Virus vaccinia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• El vector MVA es un virus Ankara vaccinia modificado, vivo recombinante, atenuado por pasajes en serie en fibroblastos de embrión de pollo cultivados (CEF por sus siglas en inglés) que contiene seis grandes deleciones del genoma del virus parental.</li> <li>• Un transgén que codifica para la poliproteína "gag-pol-nef" del virus del subtipo B del VIH-1 se ha insertado en el MVA.</li> </ul>	
c) Estabilidad genética, de acuerdo con el punto 10 de la letra A de la sección II del anexo III A:	
Un análisis de la integridad genómica de la semilla del virus maestro demostró un período de estabilidad genética durante 8 años.	

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, SW, UK	

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo:	
- Estado miembro de la notificación: <b>DE</b>	
- Número de la notificación: <b>B/DE/19/PEI3493</b>	

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

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

En caso afirmativo:

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

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

Debido al alto grado de atenuación del virus MVA y su consiguiente incapacidad bien documentada para replicarse en células de mamíferos (incluido el humano), los riesgos asociados con cualquier liberación de la cepa de la vacuna en el medio ambiente se consideran muy bajos. El MVA no se considera patógeno para los seres humanos, animales y plantas y no tiene un efecto perjudicial sobre el medio ambiente. Las condiciones para restaurar la capacidad de MVA para replicarse eficientemente en células humanas no son posibles en las condiciones de liberación propuestas en este ensayo clínico. No hay ninguna razón científica para esperar que el transgén insertado del VIH-1 en el vector viral cambie sus características de distribución, eliminación o capacidad replicativa.

MVTA1704 (MVA HIV-B) se utilizará en el ensayo clínico de fase II EHVA T02/ANRS VRI07 para evaluar el impacto de esta vacuna terapéutica en el control viral después de la interrupción del tratamiento analítico en presencia o no de anticuerpo monoclonal versus placebo. Se administrará por vía intramuscular al siguiente nivel de dosis  $1 \times 10^8$  pfu/ml en 23 participantes infectados por VIH-1 (en todos los centros de Europa) –máximo de 4 participantes infectados en España-.

La única vía por la cual el OMG podría propagarse al medio ambiente es mediante el derrame de un frasco abierto e intacto o un frasco dañado, un accidente por pincharse con una aguja, una fuga en el lugar de la inyección o la exposición a desechos contaminados. Sin embargo, el riesgo de que otra persona se infecte es mínimo. En el sujeto de prueba, el virus residual puede propagarse desde el lugar de la inyección a través de la sangre o la linfa. Las medidas de control incorporadas en los procedimientos durante el ensayo clínico reducirán la probabilidad de que ocurra dicha propagación.

En general, el riesgo potencial para el medio ambiente o la salud humana se considera muy insignificante.

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

**1. Identificación del organismo receptor o parental**

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

**2. Nombre**

i) Orden y taxón superior (animales): <b>Poxviridae</b>
ii) Género: <b>Orthopoxvirus</b>
iii) Especie: <b>Vaccinia Virus (Viruela)</b>
iv) Subespecie:
v) Cepa: Modified Vaccinia virus Ankara (MVA)
vi) Patovar (biotipo, ecotipo, raza, etc.):
vii) Nombre vulgar: <b>MVA</b>

**3. Distribución geográfica del organismo**

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

**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 , (especificuense): Ningún hábitat natural conocido (Mayr A., Zentralbl Bakteriol B. 1978)
b) Si es un animal , hábitat natural o ecosistema agrícola habitual: <b>No aplicable</b>

5. a) **Técnicas de detección**

El virus de Vaccinia modificado Ankara (MVA) se puede detectar mediante la propagación de muestras en fibroblastos de embrión de pollo (CEF).  
El genoma de MVA se puede detectar por PCR o RT-PCR, confirmado por PCR en función de la ausencia de genes eliminados del virus de la vacuna de tipo salvaje, específico de la cepa MVA.

5. b) **Técnicas de identificación**

El MVA recombinante se identifica mediante análisis de PCR específicos y productos genéticos (poliproteínas) mediante transferencia por la técnica de Western Blot.

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:

**El virus vaccinia humano está clasificado como agente biológico grupo 2 de acuerdo a la norma comunitaria 2000/54/EC. Aunque la cepa MVA recombinante (organismo receptor) no está clasificada, se considera que pertenece al grupo 1 ya que se trata de una cepa altamente atenuada de virus vaccinia defectivo en replicación en células humanas, mostrando un rango limitado de huéspedes para infectar y no puede causar enfermedades en humanos.**

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.

No aplicable.

8. **Información sobre reproducción**

a) **Tiempo de generación en ecosistemas naturales:**

MVA no tiene un huésped natural conocido. La replicación del virus se restringe a unos pocos sistemas de células huésped permisivas que generalmente no se encuentran en los ecosistemas naturales, como por ejemplo: BHK-21 (línea celular de riñón de hámster bebé), CEF (fibroblastos primarios de embrión de pollo), DF-1 (línea celular de fibroblasto de embrión de pollo).

<b>b) Tiempo de generación en ecosistemas naturales:</b> No aplica.	
<b>c) Modo de reproducción</b>	Sexual <input type="checkbox"/> Asexual <input checked="" type="checkbox"/>
<b>d) Factores que afectan a la reproducción:</b> El MVA está estrictamente restringido a las células huésped: crece bien en las células aviares, pero no puede multiplicarse en las células humanas y en la mayoría de los otros mamíferos analizados debido a seis deleciones principales en su genoma. Se requiere la reparación de múltiples genes para restaurar completamente la capacidad de MVA para replicarse eficientemente en células humanas, lo que es consistente con la incapacidad para detectar revertientes espontáneos (Meyer et al., 1991; Carroll et al., 1997).	

**9. Capacidad de supervivencia**

<b>a) Capacidad de formar estructuras que favorezcan la supervivencia o el letargo: NO APLICA</b>	
i) endosporas	<input type="checkbox"/>
ii) quistes	<input type="checkbox"/>
iii) esclerocios	<input type="checkbox"/>
iv) esporas asexuales(hongos)	<input type="checkbox"/>
v) esporas sexuales (hongos)	<input type="checkbox"/>
vi) huevos	<input type="checkbox"/>
vii) pupas	<input type="checkbox"/>
viii) larvas	<input type="checkbox"/>
ix) otras (especifíquense)	<input type="checkbox"/>
<b>b) Factores pertinentes que afectan a la capacidad de supervivencia.</b> Temperatura, humedad, luz UV.  No se espera la supervivencia del MVA ya que se encuentra exclusivamente en el citoplasma de la célula y es incapaz de producir partículas de vector en células humanas fuera del sitio de inoculación.	

**10. a) Vías de diseminación**

La única forma de diseminar MVATG17401 al medio ambiente es derramando un frasco abierto e intacto o un frasco dañado, un accidente por pincharse con una aguja, una fuga en el lugar de la inyección o la exposición a desechos contaminados.
--

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

El MVA es incapaz de replicarse en humanos. La vacuna viral modificada genéticamente no puede
---

sobrevivir, diseminarse y / o desplazarse a otros organismos y no es patógena para animales o plantas

**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 ha notificado la liberación de modificaciones genéticas previas del organismo receptor o parental en España.

**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 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**

Expresión de las proteínas del VIH como antígenos para la inmunización.

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

Sí  No

En caso negativo, pase a la pregunta 5.

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

Sí  No

En caso negativo, pase a la pregunta 5

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

**a) Tipo de vector**

- |              |                                     |
|--------------|-------------------------------------|
| plásmido     | <input checked="" type="checkbox"/> |
| bacteriófago | <input type="checkbox"/>            |
| virus        | <input type="checkbox"/>            |
| cósmido      | <input type="checkbox"/>            |

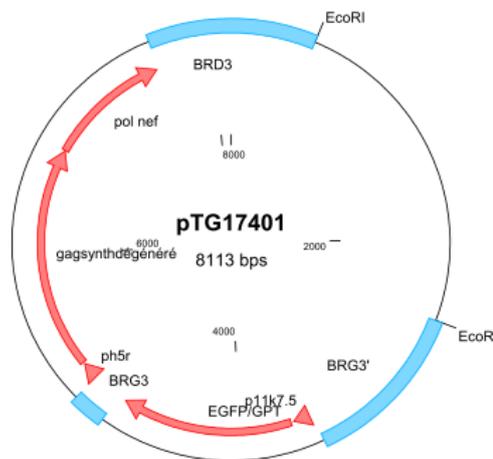
Elemento de transposición <input type="checkbox"/>
Otros (especifíquense):
<b>b) Identidad del vector:</b> pTG17401
<b>c) Gama de organismos huéspedes del vector:</b> <i>Escherichia coli</i>
<b>d) Presencia en el vector de secuencias que den un fenotipo seleccionable o identificable</b>  FENOTIPO Sí <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>  Resistencia a los antibióticos <input type="checkbox"/>  Otras, (especifíquense):  EGFP / GFP: marcador de selección (Proteína Fluorescente Verde Mejorada / Xantina-Guanina Fosforribosil Transferasa de E. coli)  Indique qué gen de resistencia a los antibióticos se inserta:

**e) Fragmentos constituyentes del vector**

El plásmido de transferencia pTG17401 se compone de:

- El cassette gag-pol-nef que codifica el polipéptido GAG-POL-NEF de VIH-1
- Regiones de recombinación hacia la derecha e izquierda (BRD3 y BRG3')
- GFP/GPT: marcador de selección (Proteína Fluorescente Verde Mejorada / Xantina-Guanina Fosforribosil Transferasa de E. coli).
- Los promotores de p11K7.5 y pH5R de vaccinia temprano-tardío. El promotor p11K7.5 controla la expresión del cassette EGFP/GPT y el promotor pH5R controlan la expresión de la transcripción de gag-pol-nef

Mapa del plásmido de transferencia pTG17401



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

- i) transformación
- ii) electroporación
- iii) macroinyección
- iv) microinyección
- v) infección
- vi) otros,(especifiquense): Recombinación homóloga

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

- i) transformación
- ii) microinyección

iii) macroencapsulación	<input type="checkbox"/>
iv) macroinyección	<input type="checkbox"/>
v) otros, (especifíquense)	

**6. Información sobre el fragmento de inserción:**

<p><b>a) Composición del fragmento de inserción:</b></p> <p>El inserto está compuesto por el gen sintético: gag-pol-nef de HIV-1 que codifica la poliproteína GAG-POL-NEF.</p>
<p><b>b) Fuente de cada parte constitutiva del fragmento de inserción:</b></p> <p>Las secuencias transgénicas gag-pol-nef consisten en fragmentos correspondientes a objetivos críticos del subtipo B del VIH-1.</p>
<p><b>c) Función prevista de cada parte constitutiva del fragmento de inserción en el OMG</b></p> <p>La función del transgén es la inducción de una respuesta inmune de células T específicas dirigidas contra las regiones incluidas en el transgén, que puede controlar el VIH-1 de manera efectiva.</p>
<p><b>d) Localización del fragmento de inserción en el organismo receptor:</b></p> <p>- en un plásmido libre <input type="checkbox"/></p> <p>- integrado en el cromosoma <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Otros (especifíquense): Insertado en el genoma de MVA, dentro del sitio de eliminación III del MVA</p>
<p><b>e) ¿Contiene el fragmento de inserción partes cuyo producto o función no se conozcan?</b></p> <p>Sí <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>En caso afirmativo , especifíquese:</p>

**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 checked="" type="checkbox"/>
Virus ADN	<input 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 completo**

i) Orden y taxón superior (animales):
ii) Familia (plantas): Retroviridae
iii) Género: Lentivirus
iv) Especie: Human
v) Subespecie: VIH tipo 1 subtipo B
vi) Cepa:
vii) Cultivar/línea de reproducción: No aplica
viii) Patovar: No aplica
(ix) Nombre vulgar: Virus de inmunodeficiencia humana, VIH-1.

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

Sí <input checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo, especifíquese		
a) ¿para cuál de los organismos siguientes?	humanos	<input checked="" type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
b) ¿están implicadas de alguna forma las secuencias donadas en las propiedades patógenas o nocivas del organismo?		
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>

En caso afirmativo, proporcione la información pertinente de conformidad con la letra d) del punto 11 de la letra A de la sección II del Anexo III A: No aplica

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 checked="" type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
En caso afirmativo , especifíquese: Virus de inmunodeficiencia humana: clase de riesgo BSL-3	

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

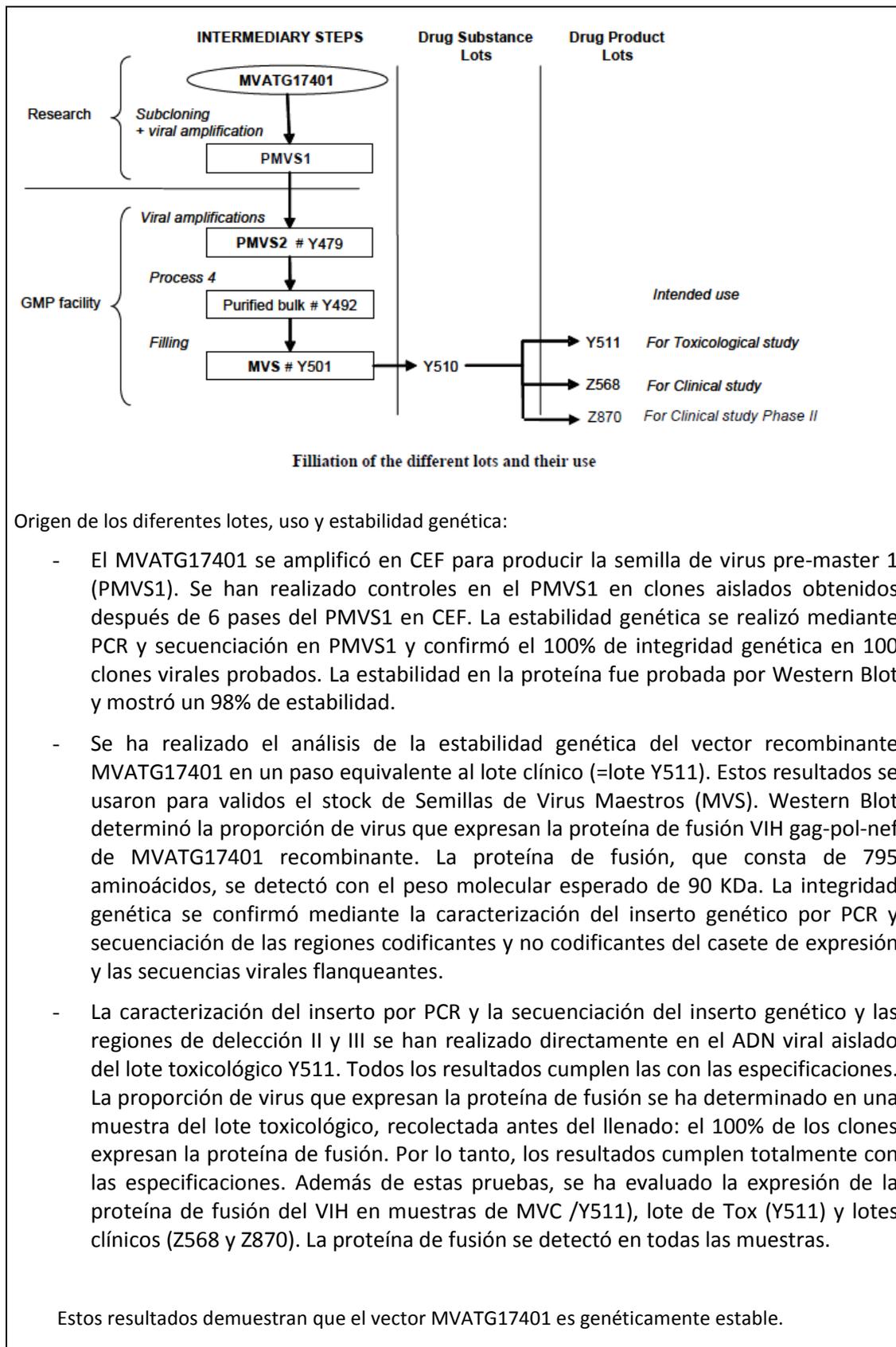
Sí <input type="checkbox"/>	No <input checked="" type="checkbox"/>	No se sabe <input type="checkbox"/>
-----------------------------	--	-------------------------------------

**E. Información sobre el organismo modificado genéticamente**

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

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

2. **Estabilidad genética del organismo modificado genéticamente**



**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 siguientes?	humanos	<input type="checkbox"/>
	animales	<input type="checkbox"/>
	plantas	<input type="checkbox"/>
	otros	<input type="checkbox"/>
<b>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.</b>		
<p>Todos los datos recopilados hasta el momento coinciden en demostrar que las vacunas basadas en MVA no pueden sobrevivir, diseminarse y / o transmitirse a otros organismos y no son patógenas para los animales o las plantas.</p>		

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

<p><b>a) Técnicas utilizadas para detectar el OMG:</b></p> <p>No hay técnicas planeadas para detectar e identificar los OMG en el medio ambiente en el contexto del ensayo clínico.</p> <p>No está previsto el análisis de la presencia del OMG en fluidos de los voluntarios que participen en el ensayo clínico propuesto.</p>
<p><b>b) Técnicas utilizadas para identificar el OMG:</b></p> <p>La identidad del virus MVA se puede verificar utilizando sondas de PCR específicas para los inserciones de MVA y gag, pol y nef.</p>

**F. Información sobre la liberación**

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

<p>MVAT17401 (MVA HIV-B) se usará en el ensayo clínico de fase II EHVA T02 / ANRS VRI07 para evaluar el impacto de esta vacuna terapéutica en el control viral después de la interrupción del tratamiento antirretroviral, en presencia o no de un anticuerpo monoclonal versus placebo. Se administrará por vía intramuscular al siguiente nivel de dosis <math>1 \times 10^8</math> pfu/ml en 23 participantes infectados con VIH-1 –máximo de 4 participantes infectados en España-.</p>
---

**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: MVA no tiene hábitat natural	

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

<p><b>a) Localización geográfica (región administrativa y coordenadas de referencia cuando proceda):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Servicio de Infecciones, Hospital Clinic de Barcelona (Barcelona, Spain),</li> </ul>											
<p><b>b) Área del lugar (m<sup>2</sup>):</b></p> <p>i) lugar real de la liberación (m<sup>2</sup>): 26</p> <p>ii) área de liberación más amplia (m<sup>2</sup>): 35</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Centres</th> <th>Real liberation area(m<sup>2</sup>)</th> <th>Total (m<sup>2</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hospital Clinic Barcelona</td> <td>26</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>26</td> </tr> </tbody> </table>			Centres	Real liberation area(m <sup>2</sup> )	Total (m <sup>2</sup> )	Hospital Clinic Barcelona	26				26
Centres	Real liberation area(m <sup>2</sup> )	Total (m <sup>2</sup> )									
Hospital Clinic Barcelona	26										
		26									
<p><b>c) Proximidad a biotipos reconocidos internacionalmente o zonas protegidas (incluidos depósitos de agua potable) que pudieran verse afectados:</b></p> <p>No aplica, el efecto en estas áreas no es posible.</p>											
<p><b>d) Flora y fauna, incluidos cultivos, ganado y especies migratorias que pueden potencialmente interactuar con el OMG:</b></p> <p>No aplica, los efectos sobre la flora y fauna no son posibles.</p>											

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

<p><b>a. Cantidad de OMG que vaya a liberarse:</b></p> <p>Un máximo de 4 participantes recibirán dos inyecciones de 0,5 ml de la vacuna MVA HIV-B (<math>1 \times 10^8</math> pfu/mL) por vía intramuscular en la semana 0 y la semana 8 del ensayo clínico. Esto representa un total de <math>2,3 \times 10^9</math> pfu.</p>
<p><b>b. Duración de la operación:</b></p> <p>La duración del ensayo clínico EHVA T02 / ANRS VRI07 es 26 meses y la duración de la liberación del GMO es de 14 minutos después de su administración.</p> <p>Las inmunizaciones se realizarán en un entorno ambulatorio y los participantes serán observados cerca de 60 minutos después de su administración.</p>
<p><b>c. Métodos y procedimientos para evitar o reducir al mínimo la propagación de los OMG más allá del lugar de liberación:</b></p> <p>Se dispone de procedimientos para administrar la vacuna y se seguirán las medidas adecuadas para evitar la propagación del OMG al medio ambiente. (Doc. D. Appendix 2: Procedure for the contained management of GMO (or similar products) (v.1.0, 24 Oct 2019)</p> <p>Todo el personal del hospital en cuestión recibirá la información apropiada del promotor antes del</p>

inicio del ensayo. El promotor del ensayo clínico proporcionará un procedimiento que detalla las precauciones para el confinamiento y la inactivación de los desechos. (Doc. E. EHVA T02\_Pharmacy Working Practice v2.0)

Los productos se prepararán en condiciones asépticas: el personal que preparará las vacunas utilizará técnicas estériles (guantes, mascarillas y batas desechables). El personal que administrará el producto a los pacientes utilizará "precauciones universales" y eliminará el material contaminado inmediatamente después de la administración de acuerdo con la gestión de los residuos sanitarios del Grupo III. El vendaje se colocará sobre el sitio de inyección durante 60 minutos. Después de la administración, todas las superficies se limpiarán con productos antisépticos adecuados antes y después del uso.

Todo el transporte del producto se realiza mediante un contenedor cerrado del servicio de farmacia al lugar de administración del producto. En caso de contaminación accidental, cada superficie contaminada debe tratarse de acuerdo con los procedimientos hospitalarios convencionales establecidos por el promotor del ensayo clínico para productos infectados.

Todos estos documentos contienen las medidas apropiadas para evitar la propagación de los OMG en el medio ambiente.

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

No aplica. Condiciones hospitalarias

**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**

Todos los datos recopilados hasta el momento coinciden en demostrar que las vacunas basadas en MVA no pueden sobrevivir, diseminarse y / o desplazar a otros organismos y no son patógenas para los animales o las plantas (Ramirez et al. 2000). Se encontró que el MVA y sus derivados recombinantes son seguros en ratones normales, ratones recién nacidos e irradiados, ratones SCID y macacos inmunosuprimidos (Meyer et al., 1991; Ramirez et al., 2000; Hanke et al., 2002; Hanke et al., 2005).

El vector MVA ya se ha utilizado en varios ensayos clínicos en diferentes países:

B/FR/13/ GT03: El OMG, MVATG17401, ya se utilizó durante un primer ensayo clínico multicéntrico fase I / II, que se llevó a cabo en cuatro centros clínicos en Francia entre 2014 y 2015. Este ensayo clínico (ANRS VRI01) se realizó con el objetivo de evaluar su seguridad e inmunogenicidad.

GMO similar que usa MVA como vector viral MVA ya se ha usado en numerosos ensayos clínicos: MVA.HIVA es un candidato a vacuna preventiva contra el SIDA, que está siendo investigado por una asociación científica internacional patrocinada por la Iniciativa Internacional para la Vacuna contra el SIDA sin fines de lucro (IAVI). En cuanto al Medicamento en Investigación (IMP) MVA HIV-B, MVA.HIVA es una vacuna de vector de virus MVA recombinante anti-VIH, pero que expresa antígenos de subtipo A de VIH-1 en lugar de antígenos de subtipo B de VIH-1. Actualmente, MVA.HIVA se está probando en ensayos en humanos en Sudáfrica, Kenia, Suiza, Uganda y el Reino

Unido, y ya se han completado algunos ensayos clínicos (es decir, NCT00981695, NCT00982579 y NCT01371175).

MVA.HIVconsv es una vacuna terapéutica dirigida a las regiones conservadas del VIH-1 combinadas con estrategias de reactivación de la latencia del VIH que pueden facilitar el aclaramiento del reservorio viral en individuos tratados de forma temprana. Varios estudios clínicos han incluido este OMG: NCT01712425, NCT02616874, NCT01024842, NCT02099994, NCT02362217, NCT02616874, NCT01151319, NCT02336074, y NCT02424241).

El virus MVA podría persistir durante varios días en el lugar de la inyección, pero su capacidad de diseminación es baja. No se ha observado transmisión, contagio o patogenicidad. Por otro lado, el MVA HIV-B (MVATG17401) se utilizó durante un primer ensayo clínico multicéntrico fase I / II, que se realizó en cuatro centros clínicos en Francia entre 2014 y 2015 (ensayo clínico ANRS VRI01). No hubo ninguna incidencia durante el ensayo clínico. Los datos recopilados durante este primer ensayo clínico con MVA HIV-B (ANRS VRI01) confirman la seguridad de esta vacuna GMO.

**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): hominidae
iii) Género: Homo
iv) Especie: Sapiens
v) Subespecies: Sapiens
vi) Cepa:
vii) Cultivar/Línea de reproducción:
viii) Patovar:
ix) Nombre vulgar: Humano

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

Desarrollo de respuestas de células T citotóxicas específicas del VIH-1 dirigidas contra las regiones incluidas en el transgén.

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

Los OMG se administrarán en las unidades del hospital y, por lo tanto, es poco probable que el OMG

entre en contacto con otras especies animales.

**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: No aplica		

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

No se prevé que los OMG interactúen con organismos no susceptibles debido a su tropismo de huésped restringido. Debido a la deficiencia de replicación, una mayor propagación sería altamente improbable.

Debido a las medidas de gestión de riesgos que se prevén en este estudio, no es probable que los OMG se puedan liberar al ecosistema ni se puedan diseminar desde el lugar de la liberación.

En el caso improbable de administración involuntaria a organismos distintos del objetivo, la diseminación posterior sería improbable debido a la incapacidad del OMG para replicarse.

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

NO APLICA

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

**7. Probabilidad de intercambio genético en vivo**

<p><b>a) Del OMG a otros organismos del ecosistema de liberación:</b></p> <p>Altamente improbable</p>
<p><b>b) De otros organismos al OMG:</b></p> <p>La transferencia de genes por recombinación con ortopoxvirus ambientales (virus de la viruela de la vaca) es extremadamente improbable</p>
<p><b>c) Consecuencias probables de la transferencia de genes:</b></p> <p>No hay datos disponibles. El OMG está diseñado exclusivamente para la inducción de respuestas celulares específicas a través de la poliproteína gag-pol-nef. Datos recopilados de este primer ensayo clínico con MVA HIV-B, ANRS VRI01, junto con datos recopilados de la experiencia clínica con otros vectores de MVA, confirman la seguridad del MVA Vacuna contra el VIH-B.</p>

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

Se han realizado ensayos de vacunas con este u otros constructos de MVA similares en EE. UU., Reino Unido, Alemania, Holanda, Kenia y Uganda sin un impacto ambiental detectable.

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

No aplica

## **H. Información sobre el seguimiento**

**1. Métodos de seguimiento de los OMG**

El OMG está confinado en la farmacia en frascos sellados. El producto solo se extrae en el momento de la inyección.

La eliminación del material contaminado se tratará inmediatamente después de la administración de acuerdo con la gestión de los residuos sanitarios del Grupo III.

En ausencia de un accidente específico (la rotura de un vial), no se prevé ninguna dispersión en el medio ambiente durante el procedimiento.

La vacuna se puede monitorear mediante PCR, pero no se ha planificado una detección específica de MVA.HTI en fluidos biológicos o sangre.

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

No planificado, ya que no se espera ningún impacto al medio ambiente. La vacuna viral modificada genéticamente no puede sobrevivir, diseminarse y / o transmitirse a otros organismos y no es

patógena para animales o plantas.

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

No planeado ya que este evento es altamente improbable.

**4. Tamaño del área de seguimiento (m<sup>2</sup>)**

No aplica: los OMG se administran solo a sujetos mediante inyección intramuscular en el ambulatorio.

**5. Duración del seguimiento**

La evaluación de la seguridad se realizará durante la participación de los sujetos en el ensayo clínico y el seguimiento.

**6. Frecuencia del seguimiento**

Los eventos adversos y los eventos adversos graves a la vacuna se controlarán después de las inmunizaciones y en cada visita posterior. Los participantes se seguirán desde la visita de selección (hasta 6 semanas antes de la inclusión) hasta la última visita, un máximo de 66 semanas (alrededor de 15 meses).

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

**1. Tratamiento del lugar tras la liberación**

El lugar donde se preparará el producto para la inyección se descontaminará antes y después de la manipulación con una solución estándar desinfectante. Después del alta hospitalaria del paciente, la habitación del hospital (superficies y piso) se limpiará de manera estándar con una solución activa desinfectante.

Todos los materiales utilizados durante la vacunación (ampollas GMO usadas, jeringuilla, gasa...) se tratarán de acuerdo con la gestión de los residuos sanitarios del Grupo III y de acuerdo las instrucciones proporcionadas por el promotor (Inserm-ANRS) siguiendo las recomendaciones nacionales y de la Directiva Europea 2009/41/EC. (Doc. D. Appendix 2: Procedure for the contained management of GMOs (or similar products) (v.1.0. , 24 Oct. 2019).

**2. Tratamiento del OMG tras la liberación**

Todos los materiales utilizados durante la vacunación se guardarán en recipientes amarillos herméticamente sellados con una etiqueta con los residuos médicos etiquetados - Grupo III.

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

Se espera que genere los siguientes residuos: viales de vacunación (máximo de 128 viales), jeringas, agujas, guantes (de un solo uso), batas, máscaras, vendas / yeso.

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

Según residuos sanitarios específicos del grupo III y de acuerdo a las instrucciones facilitadas por el promotor (Inserm-ANRS). (Doc. D. Appendix 2: Procedure for the contained management of GMOs (or similar products) (v.1.0. , 24 Oct. 2019).

**J. Información sobre planes de actuación en caso de emergencia**

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

En el caso de una ampolla de vacuna rota, el personal del hospital debe limpiar la superficie (OMG y vidrios rotos) inmediatamente con guantes, material absorbente y solución desinfectante.

La sangre y los restos de vacuna que podrían salir del lugar de la inyección durante cualquiera de los procedimientos de vacunación se recuperarán con un apósito de gasa adhesivo que se aplicará en el lugar de la inyección durante 30 minutos. Todos los materiales (material absorbente, ampollas vacías o rotas, jeringas, gasas...) utilizados durante los procedimientos de limpieza se descontaminarán o destruirán de acuerdo con los residuos sanitarios específicos del Grupo III y de acuerdo a los procedimientos para la destrucción del OMG proporcionados por el promotor. (Doc. D. Appendix 2: Procedure for the contained management of GMOs (or similar products) (v.1.0. , 24 Oct. 2019).

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

Como se describe anteriormente (J.1).

**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**

No aplica.

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

En caso de contaminación, el personal involucrado en la preparación de la dosis o administración del producto notificará al investigador principal y se procederá de acuerdo con los procedimientos del centro para estos casos. Se informará a todo el personal sobre los procedimientos a seguir en caso de liberación accidental.

Los sujetos incluidos en el ensayo clínico serán monitorizados según lo estipulado por el protocolo de acuerdo con los estándares de buena práctica clínica. (Doc. G. Protocolo\_V.2.0\_2019-11-07\_EHVA-T02).

Debido al procedimiento de gestión de riesgos de liberación ambiental accidental es muy bajo.

## REFERENCIAS.

Carroll, MW and Moss, B (1997). "Host range and cytopathogenicity of the highly attenuated MVA strain of vaccinia virus: propagation and generation of recombinant viruses in a nonhuman mammalian cell line." Virology **238**(2): 198-211.

Hanke, T, McMichael, AJ, Dennis, MJ, Sharpe, SA, Powell, LA, McLoughlin, L and Crome, SJ (2005). "Biodistribution and persistence of an MVA-vectored candidate HIV vaccine in SIV-infected rhesus macaques and SCID mice." Vaccine **23**(12): 1507-1514.

Hanke, T, McMichael, AJ, Samuel, RV, Powell, LA, McLoughlin, L, Crome, SJ and Edlin, A (2002). "Lack of toxicity and persistence in the mouse associated with administration of candidate DNA- and modified vaccinia virus Ankara (MVA)-based HIV vaccines for Kenya." Vaccine **21**(1-2): 108-114.

Mayr A., SH, Müller H.K., Danner K., and Singer H., (1978). "Der Pockenimpfstamm MVA: Marker, genetische Struktur, Erfahrung mit der parenteralen Schutzimpfung und Verhalten im abwehrgeschwächten Organismus." Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene **167**, 375-390.

Meyer, H, Sutter, G and Mayr, A (1991). "Mapping of deletions in the genome of the highly attenuated vaccinia virus MVA and their influence on virulence." J Gen Virol **72 ( Pt 5)**: 1031-1038.

Ramirez, JC, Gherardi, MM, Rodriguez, D and Esteban, M (2000). "Attenuated modified vaccinia virus Ankara can be used as an immunizing agent under conditions of preexisting immunity to the vector." J Virol **74**(16): 7651-7655.